

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 10 月 31 日 (31.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/085855 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/44, 209/62, 401/10, 403/06, 403/10, 405/06, 413/06, 471/04, A61K 31/403, 31/4035, 31/4178, 31/4184, 31/422, 31/437, 31/454, 31/496, 31/538, 31/5377, A61P 7/02, 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 13/12, 19/10, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03961

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 19 日 (19.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-121829 2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001) JP  
特願2001-269422 2001 年 9 月 5 日 (05.09.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

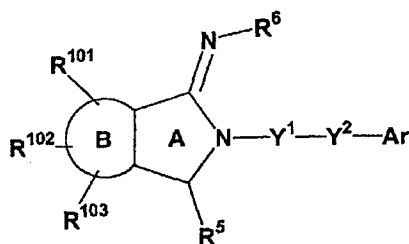
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 秋一 (SUZUKI, Shuichi) [JP/JP]; 〒300-1222 茨城県牛久市南 7-44-17 Ibaraki (JP). 小竹 真 (KOTAKE, Makoto) [JP/JP]; 〒270-1166 千葉県我孫子市我孫子 144-3-515 Chiba (JP). 宮本 光明 (MIYAMOTO, Mitsuaki) [JP/JP];

〒300-0811 茨城県土浦市上高津 1610-10 Ibaraki (JP). 川原 哲也 (KAWAHARA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒300-0312 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-20 Ibaraki (JP). 梶原 彰治 (KAJIWARA, Akiharu) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前 6-4 Ibaraki (JP). 菱沼 宇春 (HISHINUMA, Ieharu) [JP/JP]; 〒302-0104 茨城県守谷市久保ヶ丘 3-4-8 Ibaraki (JP). 岡野 和夫 (OKANO, Kazuo) [JP/JP]; 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 3-11-8 Ibaraki (JP). 宮澤 修平 (MIYAZAWA, Syuhei) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県守谷市松ヶ丘 2-39-26 Ibaraki (JP). クラーク リチャード (CLARK, Richard) [GB/JP]; 〒300-0845 茨城県土浦市乙戸南 2-20-22 Ibaraki (JP). 尾崎 文博 (OZAKI, Fumihito) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城県牛久市栄町 2 丁目 35 番地の 55 Ibaraki (JP). 佐藤 信明 (SATO, Nobuaki) [JP/JP]; 〒300-0844 茨城県土浦市乙戸 1032-19 Ibaraki (JP). 篠田 昌信 (SHINODA, Masanobu) [JP/JP]; 〒300-1249 茨城県稲敷郡茎崎町若葉 4-1 Ibaraki (JP). 鎌田 厚 (KAMADA, Atsushi) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷 2-7-30 Ibaraki (JP). 塚田 格 (TSUKADA, Itaru) [JP/JP]; 〒300-1222 茨城県牛久市南 3-11-13 Ibaraki (JP). 松浦 史義 (MATSUURA, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代 3-25-2-205 Ibaraki (JP). 直江 吉充 (NAOE, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒305-0845 茨城県つくば市上横場 2574-20-B102 Ibaraki (JP). 寺内 太朗 (TERAUCHI, Taro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代 3-17-17 パインハイツ 201 Ibaraki (JP).

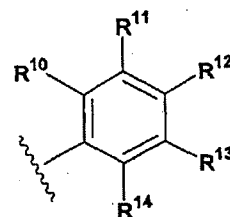
[続葉有]

(54) Title: 2-IMINOPYRROLIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 2-イミノピロリジン誘導体



(I)



(II)

(57) Abstract: 2-Iminopyrrolidine derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof: (I) wherein B is a benzene or pyridine ring, or the like; R<sup>101</sup> to R<sup>103</sup> are each hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, or the like; R<sup>5</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, or the like; R<sup>6</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, or the like; Y<sup>1</sup> is a single bond, -CH<sub>2</sub>-, or the like; Y<sup>2</sup> is a single bond, -CO-, or the like; and Ar is hydrogen, a group represented by the general formula (II): (II) (wherein R<sup>10</sup> to R<sup>14</sup> are each hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, hydroxyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, or the like, or R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> or R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> may be united to form a 5- to 8-membered heterocycle), or the like.

[続葉有]



大橋 芳章 (OOHASHI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1-35-19-502 Ibaraki (JP). 伊東 理 (ITO, Osamu) [JP/JP]; 〒305-0003 茨城県 つくば市 桜 1-19-4 Ibaraki (JP). 田中 弘 (TANAKA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県 つくば市 東光台 3-6-7 Ibaraki (JP). 武者 孝志 (MUSYA, Takashi) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城県 牛久市 田宮町 836-24 Ibaraki (JP). 小串 基治 (KOGUSHI, Motoji) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県 守谷市 松ヶ丘 1-22-2 Ibaraki (JP). 川田 力 (KAWADA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒300-0027 茨城県 土浦市 木田余東台 2-16-19 Ibaraki (JP). 松岡 俊之 (MATSUOKA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒305-0003 茨城県 つくば

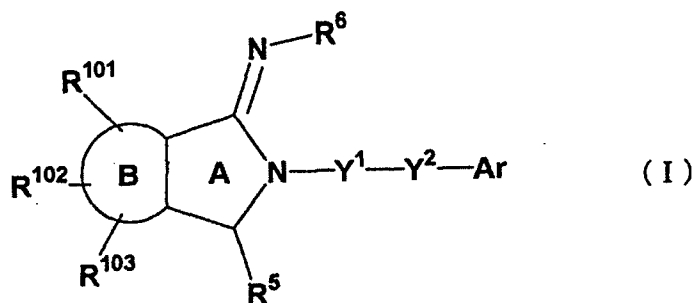
市 桜 2-46-5 Ibaraki (JP). 小林 紘子 (KOBAYASHI, Hiroko) [JP/JP]; 〒300-0007 茨城県 土浦市 板谷 4-714-11 Ibaraki (JP). 千葉 健一 (CHIBA, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒300-0038 茨城県 土浦市 大町 5-20-401 Ibaraki (JP). 木村 章文 (KIMURA, Akifumi) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前 7-2 Ibaraki (JP). 小野 尚人 (ONO, Naoto) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前 9-7 つくばね第2寮 309号 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都 中央区 銀座二丁目 6番 12号 大倉本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

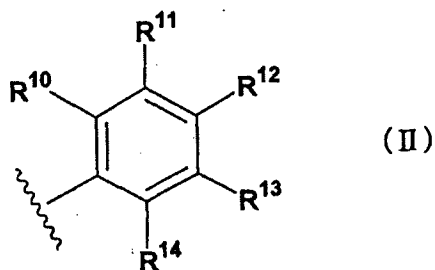
[続葉有]

(57) 要約:

式



[B環はベンゼン環、ピリジン環等を;  $R^{101} \sim R^{103}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基等を;  $R^5$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基等を;  $R^6$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基等を;  $Y^1$ は単結合、 $-CH_2-$ 等を;  $Y^2$ は単結合、 $-CO-$ 等を; Arは水素原子または式



[式中、 $R^{10} \sim R^{14}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基等を示し、さらに、 $R^{11}$ と $R^{12}$ または $R^{12}$ と $R^{13}$ は結合して5乃至8員複素環を形成していてもよい。]で表わされる基等を示す。]

で表わされる2-イミノピロリジン誘導体またはその塩。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

### 2-イミノピロリジン誘導体

#### 技術分野

- 5 本発明は、新規な2-イミノピロリジン誘導体およびその塩、ならびにそれらを含む医薬組成物等に関する。

#### 背景技術

- 10 最近の抗血栓症へのアプローチは、トロンビンへの酵素活性を阻害するものであり、これにはヘパリン、低分子ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、ヒルログ等の化合物が含まれる。これらの化合物はすべてトロンビンの酵素活性を阻害する。従ってこれらの化合物はいずれもトロンビンの細胞に対する作用を特異的には阻害せず、フィブリン血餅形成も阻害する。そのため臨床においては出血傾向と言う副作用が常に付きまといっている。血栓症におけるトロンビンの役割は、その血液凝固活性に制限されず、血小板トロンビンレセプターの活性化の結果生じる血管損傷部位での血小板凝集塊形成にもあると思われる。

- 15 今一つの抗血栓症へのアプローチとしてはGPIIb/IIIaレセプターアンタゴニストとしてAbciximab、Eptifibatide、Tirofiban等が静注剤として利用されている。これらの化合物はトロンビン、ADP、コラーゲン、PAF等のあらゆる刺激に対して血小板凝集を抑制するため強力な抗血栓作用を示す反面、トロンビンの酵素活性阻害剤と同様、副作用としての出血傾向が付きまとう。そのため
- 20 経口剤としての開発も進められてはいるが未だに上市された化合物はない。

- 冠動脈血管形成術といった侵襲的治療によって誘発された血管壁損傷に対する血管過増殖性応答である再狭窄は、トロンビンが直接的または間接的に細胞に作用することによって誘発された事象である可能性がある。損傷を受けた血管に血小板が粘着し成長因子の放出が起こり、平滑筋細胞増殖が誘発される。内皮細胞
- 25 に対するトロンビンの作用によっても、間接的に平滑筋細胞が作用を受ける可能性がある。さらに、血管損傷部位では血小板粘着が起こりプロコアグラント活性



が上昇する。その部位において生成されたトロンビンの高い局所的濃度のため平滑筋細胞は直接刺激される可能性もある。実際効力あるトロンビン阻害剤ヒルジンをを用いた最近の研究では、トロンビンが再狭窄プロセスにおいて細胞増殖を引き起こすことが示唆されているが、トロンビンの効果が直接的な作用であるか間接的な作用であるかは解明されていない (Sarembock et al., Circulation. 1992, 84:232-243)。トロンビンの細胞作用は、様々な病的症状を引き起こす可能性を持つものの、トロンビンの細胞作用を特異的に遮断する治療用作用物質は全く知られていない。

最近、トロンビンレセプター(PAR-1)がクローニングされ(Vu et al., Cell, 1991, 64: 1057-1068)、細胞トロンビンレセプターを標的とする作用物質を開発する重要な機会が生み出された。トロンビンレセプターのアミノ酸配列の詳細な検査によりレセプターの100残基アミノ末端ドメイン内に存在するトロンビンの結合部位と加水分解部位が明らかにされた。その後行ったレセプターのアミノ酸変異体の研究によって、トロンビンレセプターのこの部位をトロンビンが限定加水分解することがレセプターの活性化に必要であることが立証された (Vu et al., Nature, 1991, 353: 674-677)。トロンビンレセプターが加水分解の結果、新たに生じるアミノ酸配列に対応した合成ペプチド(「トロンビンレセプター活性化ペプチド、thrombin receptor activating peptide; TRAP」と呼ばれる)が、トロンビンによる加水分解がない状態のレセプターを活性化し得る。この事はレセプターの分解によってアミノ末端に生じる新しいアミノ酸配列(「連結型リガンドペプチド、tethered ligand peptide」と呼ばれる)がリガンドとして機能し遠位の結合部位において相互作用することを示唆している。TRAPの更なる研究により血小板、内皮細胞、繊維芽細胞及び平滑筋細胞の中に存在するトロンビンレセプターの類似性が確認された (Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116: 827-832, Ngaiza, Jaffe, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 179: 1656-1661)。

TRAPの構造活性研究からペンタペプチド Phe-Leu-Leu-Arg-Asn は、トロンビン

又は TRAP のいずれかで活性化された血小板トロンビンレセプターの弱い拮抗体であることが示唆された (Vissallo. et al., J. Biol. Chem., 1992, 267:6081-6085(1992))。レセプターの拮抗に対する異なるアプローチがその他のグループにより研究されてきた。一つ目はトロンビンレセプターのトロンビン結合ドメインに対する抗体を作成する試みである。これらの抗体は有効かつ特異的に血小板のトロンビンによる活性化を抑制し、トロンビンレセプターの拮抗体として作用する (Hung et al., J. Clin. Invest. 1992, 89:1350-1353)。二つ目は TRAP からのペプチド誘導体の開発である (Steven M. S., J. Med. Chem. 1996, 39: 4879-4887, William J. H., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8: 1649-1654, David F. M., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9: 255-260)。最後にレセプターバインディングを中心とした各種アッセイ系を利用したハイスループットスクリーニングの実施により見出された低分子化合物の開発である (Andrew W. S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9: 2073-2078, Scherig Plough WO 99/26943, Halord S. et al., ACS meeting in Oct. 2001)。

#### 15 発明の開示

このように、トロンビン受容体に拮抗作用を有する化合物は、トロンビンが関与する疾患の治療や予防において優れた作用効果を発揮するものと期待されており、従って、例えば血栓症、血管再狭窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患、悪性腫瘍、等の治療や予防に有効であると期待することができる。薬理活性、トロンビン受容体に対する受容体特異性、安全性、投与量、経口有用性、等の点を満足させるトロンビン受容体拮抗剤の提供が待望されている。

20 しかしながら、従来のトロンビン受容体拮抗剤は、受容体に対する特異性や経口有効性等の点で充分ではなかった。

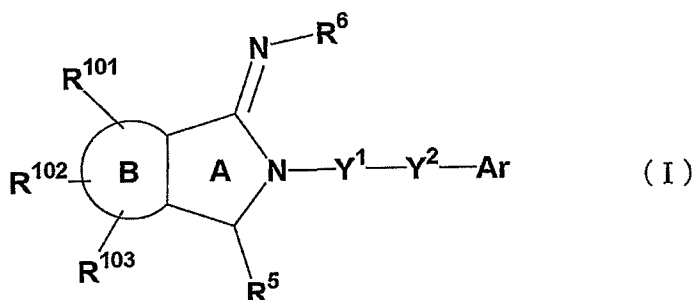
本発明の目的は、優れたトロンビン受容体阻害活性を有し、トロンビン受容体

拮抗剤として有用な化合物を探索し、見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、下式一般式 (I) で表される新規な 2-イミノピロリジン誘導体を合成することに成功し、更に予想外にも、これらの化合物またはその塩が、優れたトロンビン受容体阻害活性を有し、トロンビン受容体拮抗剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

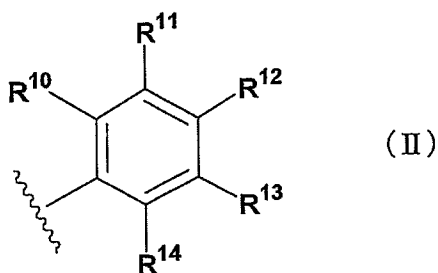
本発明は、

< 1 > 式



- 10 [式中、B環はそれぞれさらに置換基を有していてもよい(1)芳香族炭化水素環または(2)1あるいは2個のNを含有しても良い芳香族複素環を； $R^{101}$ 、 $R^{102}$ および $R^{103}$ は同一または相異なって(1)水素原子または(2)下記置換基群cから選ばれるいずれか1の基を； $R^5$ は(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子または(4)下記置換基群aから選ばれるいずれか1の基を； $R^6$ は(1)水素原子、(2)
- 15  $C_{1-6}$ アルキル基、(3)アシル基、(4)カルバモイル基、(5)水酸基、(6) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(7) $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニルオキシ基、(8) $C_{3-8}$ 環状アルキル基、(9)アシルオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基または(10)それぞれ下記置換基群eから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基もしくは5乃至14員芳香族複
- 20 素環式基を； $Y^1$ は単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^8-$ または $-SO_2NR^8-$ 〔式中、mは1乃至3の整数を、 $R^8$ および $R^9$ は同一または相異

なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシ基または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基を示す]を； $Y^2$ は単結合、O、N、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 $CR^8R^9-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-C(=N-OR^8)-$ 〔式中、 $m$ 、 $R^8$ および $R^9$ は前記定義と同意義を示す〕を； $Ar$ は(1)水素原子、(2)式



〔式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または相異なって(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基または(5)下記置換基群bから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 $R^{11}$ と $R^{12}$ 、または、 $R^{12}$ と $R^{13}$ は結合してN、SおよびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよくかつ下記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成していてもよい。〕で表わされる基または(3)下記置換基群gから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。

＜前記置換基群a＞下記置換基群a'から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アルキリデン基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 $C_{3-8}$ 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からな

る群；

- 5 <前記置換基群 a' > C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、C<sub>3-8</sub>環状アルキル基、含ヘテロ環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群を示し、
- 10 更に、前記C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基は、それぞれC<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、
- 15 ハロゲン原子およびC<sub>3-8</sub>環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；
- <前記置換基群 b > 下記置換基群 b' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アミノアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、C<sub>3-8</sub>環状アルキル基、5乃至
- 20 14員非芳香族複素環式基、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 25

- <前記置換基群 b' > C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、オキソ基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>シアノアシル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシアルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>カルボキシルアルキル基、C<sub>1-6</sub>カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>モノアルキルアミノカルボニル基、C<sub>2-6</sub>ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-10</sub>アルコキシアルキル基、C<sub>1-10</sub>アラルキルオキシアルキル基、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>モノアルキルアミノスルホニル基、C<sub>2-6</sub>ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アミノアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub>環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基およびC<sub>3-8</sub>環状アルキル基から

なる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

- 5 <前記置換基群 c> (1) シアノ基、(2) ハロゲン原子ならびに (3) 下記置換基群 c' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-8</sub> アルケニル基、C<sub>2-8</sub> アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C<sub>6-14</sub> 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 10 <前記置換基群 c'> C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-8</sub> アルケニル基、C<sub>2-8</sub> アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C<sub>6-14</sub> 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 15 <前記置換基群 e> C<sub>1-6</sub> アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、C<sub>3-8</sub> 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子およびC<sub>3-8</sub> 環状アルキル基からなる群；
- 20 <前記置換基群 f> (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子、(4) オキソ基ならびに (5) それぞれ下記置換基群 f' から選ばれる少なくとも1の基で置換され
- 25

ていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルオキシ基、アミノ基、イミノ基、 $C_{1-6}$ アミノアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 $C_{3-8}$ 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

＜前記置換基群 $f'$ ＞ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

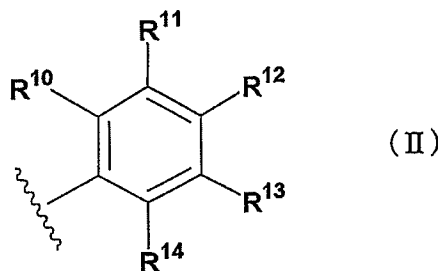
＜前記置換基群 $g$ ＞ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および $C_{3-8}$ 環状アルキル基からなる群。]

で表わされる化合物またはその塩；

＜2＞ B環はそれぞれさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を； $R^{101}$ 、 $R^{102}$ および $R^{103}$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基および $C_{3-8}$ 環状アルキル基からなる群から選ばれるいずれか1の基を； $R^5$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキ



シ  $C_{1-6}$  アルキル基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基を；  $R^6$  は水素原子、  
 $C_{1-6}$  アルキル基およびアシルオキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル  
 オキシカルボニル基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基を；  $Y^1$  は単結合ま  
 たは  $-(CH_2)_m-$  [式中、 $m$  は 1 乃至 3 の整数を示す] を；  $Y^2$  は単結合また  
 は  $-CO-$  を；  $Ar$  は水素原子または式



[式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は同一または相異なって水素原子、  
 $C_{1-6}$  アルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_3$   
 $-8$  環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、5 乃至 14 員非芳香族複素環式基お  
 よび  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルオキシ基からなる群から選ばれるいずれか  
 1 の基を示し、さらに、 $R^{11}$  と  $R^{12}$ 、または、 $R^{12}$  と  $R^{13}$  は結合して、(i) N、  
 S および O から選ばれる 1 乃至 4 個の複素原子を含有していてもよく、かつ(ii)  
 シアノ基、オキソ基ならびにそれぞれ下記置換基群  $f''$ ：

<前記置換基群  $f''$ >  $C_{1-6}$  アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カル  
 ボキシル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群；

から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、アシ  
 ル基、 $C_{1-6}$  アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコ  
 キシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコ  
 キシ基、 $C_3-8$  環状アルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ス  
 ルホニル基および 5 乃至 14 員非芳香族複素環式基からなる群から選ばれる少な  
 くとも 1 の基で置換されていてもよい、5 乃至 8 員複素環を形成していてもよ  
 い。] で表わされる基を示す、<1>記載の化合物またはその塩；

< 3 > B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である< 1 >記載の化合物またはその塩；

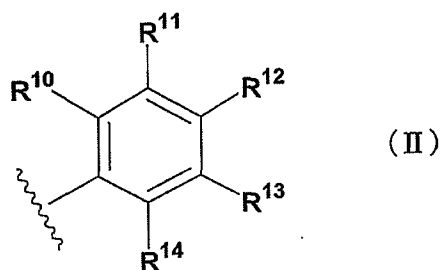
< 4 >  $Y^1$ が $-CH_2-$ である< 1 >記載の化合物またはその塩；

< 5 >  $Y^2$ が $-CO-$ である< 1 >記載の化合物またはその塩；

5 < 6 >  $Y^1$ が $-CH_2-$ で、 $Y^2$ が $-CO-$ である< 1 >記載の化合物またはその塩；

< 7 >  $Y^1$ が単結合で、 $Y^2$ が単結合で、 $A_r$ が水素原子である< 1 >記載の化合物またはその塩；

< 8 >  $A_r$ が式

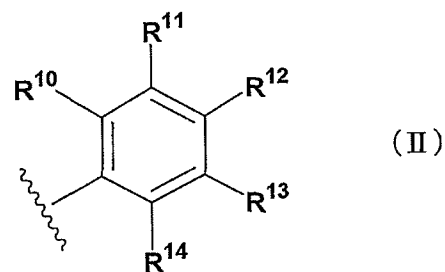


10

[式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は前記定義と同意義を示す。] で表わされる基である< 1 >記載の化合物またはその塩；

< 9 >  $R^{10}$ および $R^{14}$ が水素原子である< 8 >記載の化合物またはその塩；

< 10 >  $A_r$ が(1)式



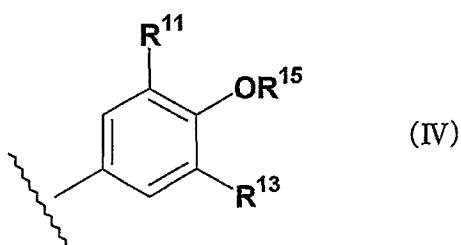
15

[式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。] で表わされる基または(2)前記置換基群gから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である< 1 >記載の化合物

またはその塩；

< 1 1 >  $R^{10}$  および  $R^{14}$  が水素原子である < 1 0 > 記載の化合物またはその塩；

< 1 2 > Ar が式



5

[式中、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  は前記定義と同意義を、 $R^{15}$  は (1) 水素原子または (2) 下記置換基群 h から選ばれるいずれか 1 の基を示し、さらに、 $R^{11}$  および  $R^{15}$  は結合して前記置換基群 f から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよく N、S および O から選ばれる 1 または 2 個の複素原子を含有していてもよい 5 乃至 8 員複素環を形成してもよい。

10

< 前記置換基群 h > 下記置換基群 h' から選ばれる少なくとも 1 の基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、アシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル基、 $C_{3-8}$  環状アルキル基、 $C_{1-6}$  アミノアルキル基、スルホニル基、 $C_{3-8}$  環状アルキルアミノ基、5 乃至 14 員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基および 5 乃至 14 員芳香族複素環式基からなる群；

15

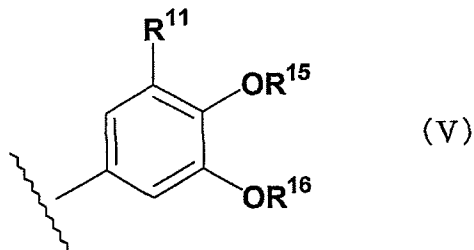
< 前記置換基群 h' >  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、オキシ基、シアノ基、 $C_{1-6}$  シアノアルキル基、 $C_{2-7}$  アシル基、 $C_{1-6}$  アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシアルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  カルボキシルアルキル基、 $C_{1-6}$  カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-10}$  アルコ

20

- キシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル  
 オキシ基、 $C_{1-6}$ モノアルキルアミノカルボニル基、 $C_{2-6}$ ジアルキルアミノカ  
 ルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-10}$ アルコキシアルキル基、 $C_{1-10}$   
 アラルキルオキシアルキル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_{3-8}$ 環状アル  
 キルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ  
 5 基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルア  
 ミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、フェニル  
 スルホニル基、 $C_{1-6}$ モノアルキルアミノスルホニル基、 $C_{2-6}$ ジアルキルアミ  
 ノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキル基、5乃  
 10 至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香  
 族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニ  
 ル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳  
 香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基  
 およびイソキサゾリニル基は、独立に、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、シアノ基、  
 15 アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、  
 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ 環状ア  
 ルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アミノアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキ  
 ルアミノ基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ基、アシル  
 アミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキル  
 20 スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および $C_{3-8}$ 環状アルキル基から  
 なる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい。]

で表される基である<1>記載の化合物またはその塩；

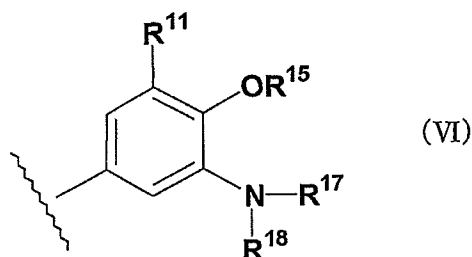
<13> Ar が式



- 5 [式中、 $R^{11}$ および $R^{15}$ はそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^{16}$ は(1)水素原子または(2)前記置換基群 h から選ばれるいずれか 1 の基を示し、さらに、 $R^{11}$ と $R^{15}$ 、または、 $R^{15}$ と $R^{16}$ が結合して前記置換基群 f から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよく N、S および O から選ばれる 1 または 2 個の複素原子を有していてもよい 5 乃至 6 員複素環を形成していてもよい。]

で表される基である < 1 > 記載の化合物またはその塩；

< 1 4 > Ar が式



- 10 [式中、 $R^{11}$ および $R^{15}$ はそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は同一または相異なって(1)水素原子または(2)下記置換基群 i から選ばれるいずれか 1 の基を示し、さらに、 $R^{11}$ と $R^{15}$ 、 $R^{15}$ と $R^{17}$ 、 $R^{15}$ と $R^{18}$ 、または、 $R^{17}$ と $R^{18}$ は結合して前記置換基群 f から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよく N、S および O から選ばれる 1 または 2 個の複素原子を含有していてもよい 15 5 乃至 8 員複素環を形成してもよい。

< 前記置換基群 i > 下記置換基群 i' から選ばれる少なくとも 1 の基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、アシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキ

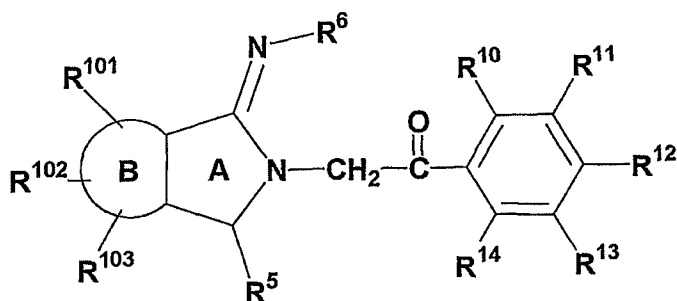
ルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アミノアルキル基、スルホニル基、スルファモイル基、 $C_{3-8}$ 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

- 5 <前記置換基群 i' >  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、オキシ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ シアノアルキル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシアルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ カルボキシルアルキル基、 $C_{1-6}$ カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキルオキシ基、 $C_{1-6}$ モノアルキルアミノカルボニル基、 $C_{2-6}$ ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-10}$ アルコキシアルキル基、 $C_{1-10}$ アラルキルオキシアルキル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ
- 10 基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ モノアルキルアミノスルホニル基、 $C_{2-6}$ ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、
- 15  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アミノアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキ
- 20
- 25

ルアミノ基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン基および $C_{3-8}$ 環状アルキル基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい。]

5 で表わされる基である<1>記載の化合物またはその塩；

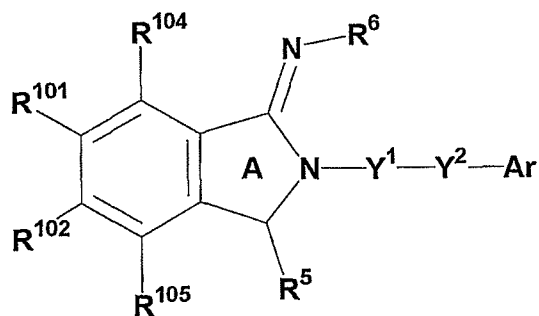
<15> 化合物が式



[式中の記号の意義は前記定義と同意義を示す。]

で表される<1>記載の化合物またはその塩；

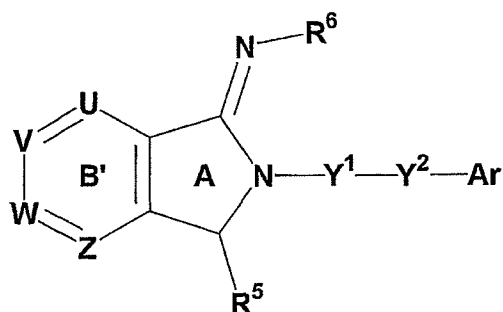
10 <16> 化合物が式



[式中、 $R^{104}$ および $R^{105}$ は同一または相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン原子を、 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ およびArはそれぞれ前記定義と同意義を示す。]

15 で表される<1>記載の化合物またはその塩；

<17> 化合物が式



〔式中、UはNまたはCHを示し、VはNまたはCR<sup>101</sup>を示し、WはNまたはCR<sup>102</sup>を示し、ZはNまたはCR<sup>105</sup>を示し、U、V、W、Zの内1個あるいは2個がNであり；R<sup>101</sup>、R<sup>102</sup>、R<sup>105</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびArはそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕

5

で表される<1>記載の化合物またはその塩；

<18> Y<sup>1</sup>は—CH<sub>2</sub>—である<16>または<17>記載の化合物またはその塩；

<19> Y<sup>2</sup>は—CO—である<16>または<17>記載の化合物またはその塩；

10

<20> UがNで、VがCR<sup>101</sup>〔R<sup>101</sup>は前記定義と同意義を示す〕である<17>記載の化合物またはその塩；

<21> <1>記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

<22> トロンビン受容体の拮抗剤である<21>記載の組成物；

15

<23> トロンビンのPAR1受容体の拮抗剤である<21>記載の組成物；

<24> 血小板凝集阻害剤である<21>記載の組成物；

<25> 平滑筋細胞の増殖阻害剤である<21>記載の組成物；

<26> 内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖阻害剤である<21>記載の組成物；

20

<27> 血栓症、血管再狭窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎



炎、骨粗鬆症、神経疾患および／または悪性腫瘍の治療剤または予防剤である< 2 1 >記載の組成物；

< 2 8 > トロンビン受容体拮抗剤の製造のための< 1 >記載の化合物またはその塩の使用；

5      < 2 9 > トロンビン受容体拮抗剤が P A R 1 受容体拮抗剤である< 2 8 >記載の使用；

< 3 0 > 血小板凝集阻害剤の製造のための< 1 >記載の化合物またはその塩の使用；

10      < 3 1 > トロンビン受容体が関与する疾患の患者に、治療上有効量の< 1 >記載の化合物またはその塩を投与する、前記疾患の治療方法；並びに

< 3 2 > 内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖性疾患を有する患者に、治療上有効量の< 1 >記載の化合物またはその塩を投与する、前記疾患の治療方法；  
にある。

15      発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜  
20      上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にか  
25      かる化合物またはその塩は、無水物であっても水和物をはじめとする溶媒和物であってもよく、いずれも本明細書の特許請求の範囲に含まれる。また、本発明に

かかる化合物が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物またはその塩のプロドラッグも本明細書の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

- 5       本明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

本明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

- 10       本明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示し、好適な基としては例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、等である。
- 15
- 20

- 25       本明細書において用いる「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、

3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等があげられる。

- 5 本明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等があげられる。

10 本明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロ（環状）アルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

- 15 本明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロ（環状）アルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成された $C_{3-8}$ シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2
- 20
- 25

5      -イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5  
       -イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン  
       -3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジ  
       エン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロ  
       ヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1,  
       3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン  
       -7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオ  
       クテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-  
       2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエ  
 10     ン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタ  
       ジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオ  
       クタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シク  
       ロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-  
       シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、  
       1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリ  
 15     エン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-  
       シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イ  
       ル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタ  
       トリエン-6-イル基、等があげられる。

20     本明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6のア  
       ルコキシ基を示し、好適な基としては例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロ  
       ポキシ基、i s o-プロポキシ基、s e c-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i  
       s o-ブトキシ基、s e c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基、n-ペンチル  
       オキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、s e c-ペンチルオキシ基、n-ヘキソ  
 25     キシ基、i s o-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-  
       ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポ

キシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基」とは、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサジエニルオキシ基、等があげられる。

本明細書において用いる「アシル基」とは、カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いた原子団を示し、好ましくは $C_{2-7}$ アシル基（炭素数2乃至7のカルボン酸（より好ましくは脂肪酸）のカルボキシル基からOH基を除いた原子団）であり、好適な基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、ベンゾイル基、等があげられる。

本明細書における「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、(i)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；(ii)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；(iii)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；(iv)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル

基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モル  
ホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、  
オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複  
5 素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフ  
タルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本明細書中における「5乃至8員複素環」とは、5乃至8員の芳香族または非  
芳香族の複素環を示す。

本明細書中における「アリアル」とは、芳香族炭化水素の環に結合する水素原子  
が1個離脱した残りの原子団をいい、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフ  
10 エニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、等があげられる。

本明細書中における「アルキリデン基」とは、脂肪族炭化水素（好ましくは炭  
素数1～6のアルカン）の同一炭素原子から水素2原子が失われて生じる2価の  
基を示し、エチリデン基等があげられる。

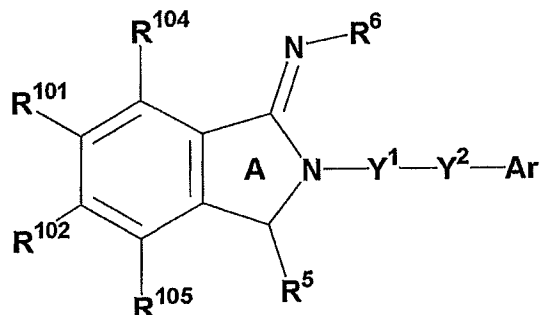
また、本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置  
15 換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」  
と同意義である。

本明細書中において「ヘテロ原子」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒  
素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、  
水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

本明細書中において「n-」とはノルマルタイプまたは1級置換基であることを  
意味し、「sec-」とは2級置換基であることを意味し、「t-」とは3級  
置換基であることを意味し、「i-」とはイソタイプの置換基であることを意味  
20 する。

前記一般式(I)で表わされる本発明の化合物におけるB環、 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、  
25  $R^{103}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、Arの意義は前記定義の如くであるが、B環とし  
てはベンゼン環あるいは1もしくは2個のNを含有する6員芳香族複素環が好ま

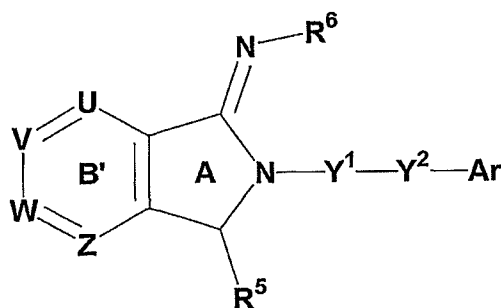
しく、ベンゼン環またはピリジン環がより好ましい。このようにB環としてベンゼン環を有する化合物の中でより好適な例としては、式



5 [式中、 $R^{104}$ および $R^{105}$ は同一または相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン原子を、 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ およびArはそれぞれ前記定義と同意義を示す。]

で表される化合物が挙げられる。

また、B環として1もしくは2個のNを含有する6員芳香族複素環を有する化合物の中でより好適な例としては、式



10

[式中、UはNまたはCH（好ましくはN）を示し、VはNまたは $CR^{101}$ （好ましくは $CR^{101}$ ）を示し、WはNまたは $CR^{102}$ を示し、ZはNまたは $CR^{105}$ を示し、U、V、W、Zの内1個あるいは2個がNであり； $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{105}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ およびArはそれぞれ前記定義と同意義を示す。]

15 で表される化合物が挙げられる。

さらに、 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ および $R^{103}$ としては、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1$

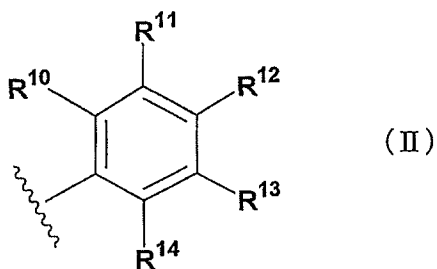


$-_6$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基および $C_{3-8}$ 環状アルキル基からなる群から選ばれるいずれか1の基が好ましい。

- 5 また、 $R^5$ としては水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基からなる群から選ばれるいずれか1の基が好ましく、 $R^6$ としては水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基およびアシルオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基からなる群から選ばれるいずれか1の基が好ましい。

- さらに、 $Y^1$ としては単結合または $-(CH_2)_m-$ 〔式中、 $m$ は1乃至3の整数を示す〕が好ましく、 $Y^2$ としては単結合または $-CO-$ が好ましく、中でも  
10 (i)  $Y^1$ が $-CH_2-$ 、 $Y^2$ が $-CO-$ である組み合わせ、(ii)  $Y^1$ および $Y^2$ が単結合である組み合わせがより好ましい。

また、 $A_r$ としては水素原子または式



- 〔式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は前記定義と同意義を示す。〕で表  
15 わされる基が好ましい。

なお、(i) ( $Y^1$ が $-CH_2-$ 、 $Y^2$ が $-CO-$ ) の場合は $A_r$ が前記一般式 (II) で表わされる基であることが好ましく、(ii) ( $Y^1$ および $Y^2$ が単結合) の場合は $A_r$ が水素原子であることが好ましい。

- また、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同一または相異なって水素原子、  
20  $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基および $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニルオキシ基からなる群から選ばれるいずれか

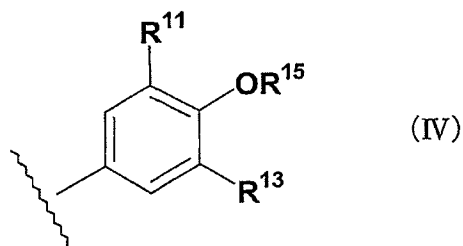
1の基であることが好ましく、中でも $R^{10}$ および $R^{14}$ は水素原子であることがより好ましい。さらに、 $R^{11}$ と $R^{12}$ 、または、 $R^{12}$ と $R^{13}$ は結合して、(i) N、S およびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ(ii) シアノ基、オキソ基ならびにそれぞれ下記置換基群 $f''$ ：

5 <前記置換基群 $f''$ >  $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群；

10 から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アシル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、スルホニル基および5乃至14員非芳香族複素環式基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい、5乃至8員複素環を形成していてもよい。なお、前記(ii)の群としては、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ

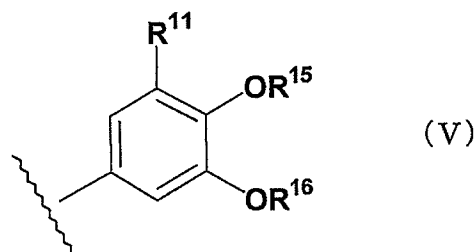
15  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アシル基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群が好ましい。

このように $R^{10}$ および $R^{14}$ は水素原子であるArの中でより好適な例としては、式

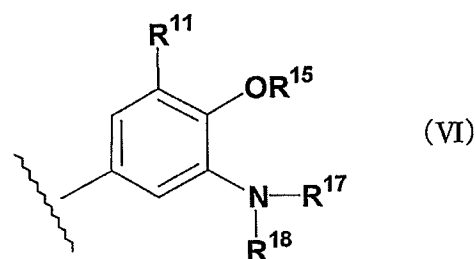


20 [式中、 $R^{11}$ および $R^{13}$ は前記定義と同意義を、 $R^{15}$ は(1)水素原子または(2)前記置換基群hから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 $R^{11}$ および $R^{15}$ は結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい]

くN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を含有していてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。]で表される基；式



- 5 [式中、 $R^{11}$ および $R^{15}$ はそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^{16}$ は(1)水素原子または(2)前記置換基群hから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 $R^{11}$ と $R^{15}$ 、または、 $R^{15}$ と $R^{16}$ が結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を有していてもよい5乃至6員複素環を形成していてもよい。]で表される基；式



- 10 [式中、 $R^{11}$ および $R^{15}$ はそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は同一または相異なって(1)水素原子または(2)前記置換基群iから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 $R^{11}$ と $R^{15}$ 、 $R^{15}$ と $R^{17}$ 、 $R^{15}$ と $R^{18}$ 、または、 $R^{17}$ と $R^{18}$ は結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を含有していてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。]で表わされる基；
- 15 が挙げられる。

本明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素

- 酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

以上説明した一般式（I）で表わされる本発明の化合物またはその塩の中で好ましいものの具体例としては、以下のものが挙げられる。

- 2-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:2-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:1-(8-第3ブチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-4,5-ジメトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5-エトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-4-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]

- ル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:6-[2-(8-第3ブチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;塩酸塩:2-[2-(7-第3ブチル-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:5-{2-第3ブチル-4-[2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-6-(ピロリジン-1-イル)-フェノキシ}-ペンタン酸;トリフルオロ酢酸塩:5-{2-第3ブチル-4-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-6-(ピロリジン-1-イル)-フェノキシ}-ペンタン酸;トリフルオロ酢酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-(1-{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピロリジン-3-イルオキシ)-酪酸;トリフルオロ酢酸塩:2-(1-{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピロリジン-3-イルオキシ)-酪酸;トリフルオロ酢酸塩:1-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:6-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イ

- ミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;塩酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:6-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:5 {3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトニトリル;臭化水素酸塩:4-{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチロニトリル;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-シアノメトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-{2-[3-第3ブチル-5-(3-シアノ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキシ-エチル}-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-[2-(8-第3ブチル-4-シアノメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:6-[2-(8-第3ブチル-4-シアノメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:25 {8-第3ブチル-6-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール

- 2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-アセトニトリル;トリフルオロ酢酸塩: {8-第3ブチル-6-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-アセトニトリル;トリフルオロ酢酸塩: {8-第3ブチル-6-[2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-アセトニトリル;トリフルオロ酢酸塩: 2-[2-(8-第3ブチル-4-シアノメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩: 2-[2-(3-第3ブチル-5-シアノメトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩: 2-[2-[3-第3ブチル-5-(3-シアノ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩: 1-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩: 2-[2-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩: 1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩: 1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩: {3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトニトリル;臭化水素酸塩: 4-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ

- }-ブチロニトリル;臭化水素酸塩:4-{3-第3ブチル-5-[2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチロニトリル;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:6-[2-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:メタンスルホン酸 2-第3ブチル-4-[2-5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:メタンスルホン酸 2-第3ブチル-4-[2-(5-ジメチルアミノ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:メタンスルホン酸 2-第3ブチル-4-[2-(3-エトキシ-7-イミノ-2-メチルカルバモイル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-4-シアノメトキシ-5-ジメチルアミノ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン



- 1-イル)-フェニル)-2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ  
[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-メトキシ  
-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ  
-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3  
5 ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ  
-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水  
素酸塩:1-(3-第3ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエ  
トキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;  
臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(7-  
10 フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エ  
タノン;臭化水素酸塩:2-{8-第3ブチル-6-[2-5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカ  
ルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベ  
ンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-プロパン酸 エチルエステル;塩酸塩:2-{8-第3  
ブチル-6-[2-(3-エトキシ-7-イミノ-2-メチルカルバモイル-5,7-ジヒドロ-ピロ  
15 ロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン  
-4-イル}-プロパン酸 エチルエステル;塩酸塩:2-[2-(3-ジメチルアミノ-5-イソ  
プロピル-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-  
ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-(5,6-  
ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-(3-  
20 ジメチルアミノ-5-イソプロピル-4-メトキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩  
:2-[2-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-メチルアミノ-フェニル)-2-オキソ-エチル  
]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチル  
アミド;臭化水素酸塩:6-[2-(3-第3ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェ  
ニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]  
25 ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:2-[2-(3-第3ブチル  
-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ

- 3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:2-{2-[3-第3ブチル-5-(4-シアノ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-{8-第3ブチル-6-[2-5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-アセチル}-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-2-メチル-プロパン酸;塩酸塩:2-{8-第3ブチル-6-[2-(3-エトキシ-7-イミノ-2-メチルカルバモイル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-2-メチル-プロパン酸;塩酸塩:酢酸 2-第3ブチル-6-ジメチルアミノ-4-[2-(5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:2-{2-[3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:酢酸 2-第3ブチル-4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:酢酸 2-第3ブチル-4-[2-(5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:1-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペリジン-4-オン;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-(5-エトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-{2-[3-第3ブチル-5-(エチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミ

- ド;臭化水素酸塩: 6-{2-[3-第3ブチル-5-(エチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:メタンスルホン酸 2-第3ブチル-4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-6-ジメチルアミノ-フェニル エステル;
- 5 臭化水素酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:6-{2-[3-第3ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-3-エトキシ-7-イ
- 10 ミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩: 1-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒド
- 15 ロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩: 6-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-エトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩: 2-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール
- 20 -5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-メチルアミノ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5-エトキシ-7-フルオロ-1-イ
- 25 ミノ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル;臭化水素酸塩: 2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-[3-ジメチルアミノ-5-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-フェニル]-エタ

- ノン;臭化水素酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;トリフルオロ酢酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-エチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-エチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:エチル-カルバミン酸 2-第3ブチル-4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-6-エトキシ-フェニル エステル;臭化水素酸塩:エチル-カルバミン酸 2-第3ブチル-6-エトキシ-4-[2-(5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:メタン sulfon 酸 2-第3ブチル-6-(3-シアノ-プロポキシ)-4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-ピペラジン-1-イル-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;2塩酸塩:2-(2-{3-第3ブチル-4-メトキシ-5-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-フェニル}-2-オキソ-エチル)-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;塩酸塩:1-{3-第3ブチル-5-[(2-ヒドロ

- キシエチル)-メチルアミノ]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5,6-ジエトキシ-7-フル  
 オロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; 2 塩酸塩:  
 2-{2-[3-第 3 ブチル-5-(3,4-ジヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フ  
 ェニル]-2-オキソ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン  
 ドール-5-カルボン酸メチルアミド; トリフルオロ酢酸塩: 1-[3-第 3 ブチル-5-(3-  
 5 ヒドロキシ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジ  
 エトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノ  
 ン; トリフルオロ酢酸塩: {3-第 3 ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-  
 イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル  
 10 アミノ}-アセトニトリル; 臭化水素酸塩: 1-(3-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-5-モル  
 フォリノ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イ  
 ソインドール-2-イル)-エタノン; 塩酸塩: 1-{3-第 3 ブチル-5-[エチル-(2-ヒド  
 ロキシエチル)-アミノ]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-  
 イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル; 塩酸塩: (4-{3-第 3 ブ  
 15 チル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール  
 -2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-アセトニトリ  
 ル; 臭化水素酸塩: 2-(2-{3-第 3 ブチル-5-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ  
 ]-4-メトキシ-フェニル}-2-オキソ-エチル)-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジ  
 ヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド; 2 塩酸塩: 1-{3-第 3 ブチ  
 20 ル-5-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5,6-  
 ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタ  
 ノン; 2 塩酸塩: 1-{3-第 3 ブチル-5-[(2-ヒドロキシエチル)-(2-メトキシエチル  
 )-アミノ]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ  
 -1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; 2 塩酸塩: 1-[3-第 3 ブチル  
 25 -5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル  
 ]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イ

- ル)-エタノン;トリフルオロ酢酸塩:1-(3-アミノ-5-第3ブチル-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3-第3ブチル-5-イソプロピルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-5-第3ブチル-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;トリフルオロ酢酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(3,4-ジメトキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:(4-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-酢酸;2塩酸塩:1-{3-第3ブチル-5-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:4-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルアミド;臭化水素酸塩:(4-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-酢酸エチルエステル;2塩酸塩:1-{3-第3ブチル-4-メトキシ-5-[4-(2-メトキシ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:1-(4-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ

- フェニル}-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1-オン;臭化水素酸塩:1-[3-第3ブチル-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;トリフルオロ酢酸塩:1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(7-イミノ-2-メチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;塩酸塩:1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(3-エトキシ-7-イミノ-2,4-ジメチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸アミド;臭化水素酸塩:2-[2-(8-第3ブチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:6-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;塩酸塩:1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-エチル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩:2-[2-(8-第3ブチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩:1-(3-第3ブチル-1-5-イソプロピルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩。

- 次に、本発明の化合物またはその塩の製造法について述べる。前記一般式 (I)  
 ) で表わされる本発明の化合物またはその塩の製造方法としては様々な方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、以下にその代表

的な製造法を挙げる。

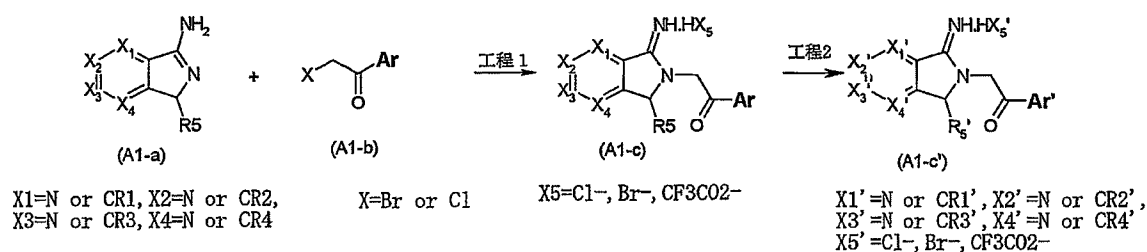
[代表的な製造方法]

芳香環あるいは含ヘテロ芳香環縮環アミジンである一般式 (A1-c), (A1-c') で表される化合物は、後に記載する方法で合成した (A1-a), (A1-b) より合成可能である。

## 5 <製造法 A>

芳香環あるいは含ヘテロ芳香環縮環アミジンである化合物 (A1-c), (A1-c') と、(A1-c) のイミノ基の保護された化合物 (A3-b) を合成する方法である。

(スキーム A-1)



10      本スキームは、後に記載する方法で合成した (A1-a) および (A1-b) から、(A1-c) を合成する方法である。

式中 Ar, Ar' は請求項 1 で示した式 (I) で表される化合物における Ar と同じ定義を示す。R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> および R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>' は製造法 B 以降で別途定義する。

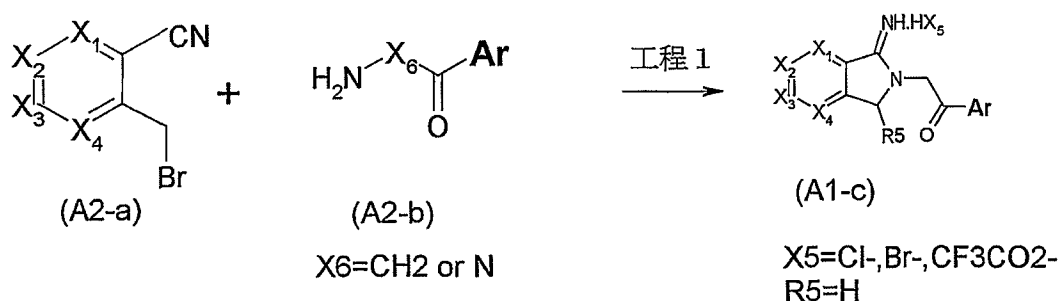
15      工程 1 は、化合物 (A1-a) と (A1-b) のカップリング反応である。両化合物を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルあるいはアルコール等に溶解し、化合物により室温から加熱還流までの条件を選択することにより (A1-c) を得ることができる。別法として、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド溶媒中、(A1-a) に水素化ナトリウムを作用させた後、(A1-b) を室温あるいは氷冷下反応させること

20      により (A1-c) の塩フリー体を得、さらに各種酸で処理する。望ましくは有機溶媒中 5 規定塩化水素あるいは 5 規定臭化水素酢酸溶液を作用させる事によりアンモニウム塩 (A1-c) を得ることができる。



5 工程 2 は工程 1 の後さらに、部分構造変換を行い (A1-c') を得る工程である。こ  
 こで、(A1-c) にカルボキシル基の保護基として第三ブチル基を、またアミノ基あ  
 るいはアミド水素の保護基として第三ブチルオキシカルボニル基等を含む場合の  
 脱保護は酢酸エチルやジオキサン等の有機溶媒中 5 規定の塩化水素を作用させる  
 10 か、あるいは必要に応じてジクロロメタン溶媒中、トリフルオロ酢酸によって行  
 い (A1-c') を得ることができる。また (A1-c) にアルキルエステルを含む場合、濃塩  
 酸中加熱還流することにより加水分解をしカルボン酸として (A1-c') を得ること  
 ができる。(A1-c) に水酸基の保護基として用いたテトラヒドロピラニル基、メト  
 キシメチル基およびトリアルキルシリル基等を含む場合、その脱保護は、酢酸エ  
 15 チルやジオキサン等の含水有機溶媒中 5 規定の塩化水素、トリフルオロ酢酸、あ  
 るいはテトラヒドロフランやアルコール等の溶媒中希塩酸を用いることにより  
 (A1-c') を得ることができる。さらに (A1-c) が水酸基やカルボキシル基の保護基と  
 してベンジル基を含む場合、あるいは二重結合を含む場合、それらの脱保護反応  
 や飽和化合物への変換は、酢酸エチルやアルコール溶媒中で、水酸化パラジウム  
 20 等の金属触媒存在下に水素添加することにより行い (A1-c') を得ることができる。  
 さらに、(A1-c) がカルボキシル基を有す場合、酸性アルコール条件下でエステル  
 へ、また縮合条件下でアミド誘導体へと変換し (A1-c') を得ることができる。  
 (A1-c) がシアノ基を有す場合、加水分解条件下でカルボン酸やカルボキサミドへ  
 の変換を行い (A1-c') を得ることができる。

20 (スキーム A-2)

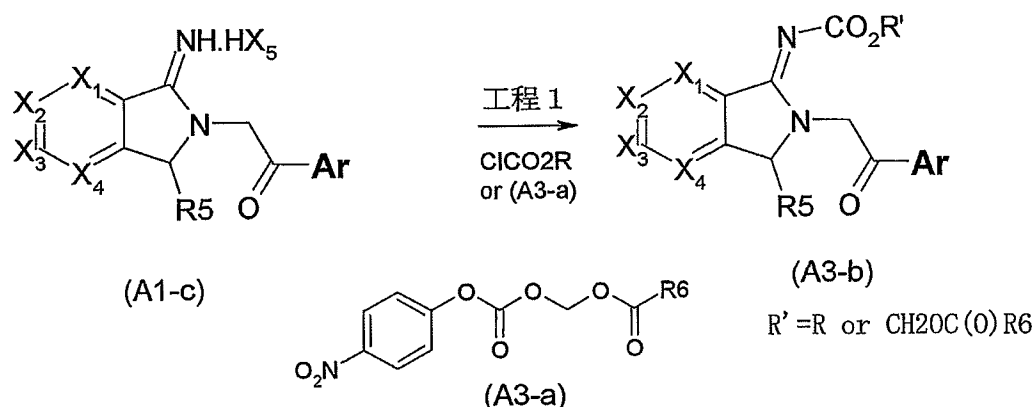


本スキームは、化合物 (A2-a) および (A2-b) から、化合物 (A1-c) を合成する方法である。ここで、(A2-a) であらわされる化合物の合成は、製造法 B から H に示した各中間体か、あるいはその中間体より容易に変換可能な化合物である。

5 式中 Ar は請求項 1 で示した式 (I) で表される化合物における Ar と同じ定義を示す。X1, X2, X3 および X4 は、スキーム A-1 の X1, X2, X3 および X4 と同じ定義を示す。

10 工程 1 は、アミノ基のアルキル化と引き続き生じる 2 級アミンの閉環反応を 1 つの系内で行う反応である。条件は、ジメチルホルムアミド溶媒中両化合物を室温から 100℃ で反応させることにより行う。ただし、(A2-b) であらわされる化合物がアミンの塩である場合には、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エンの存在化に反応を行う。

(スキーム A-3)

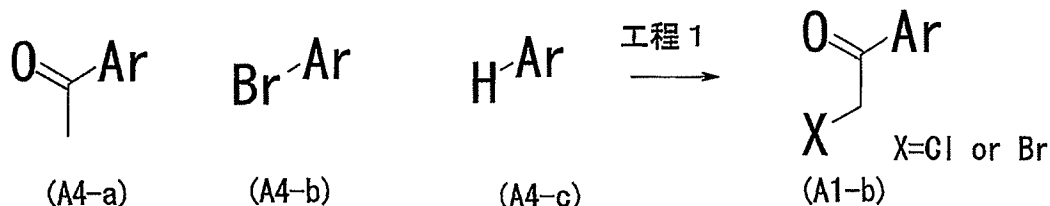


15 本スキームは、化合物 (A1-c) のイミノ基を保護する方法である。式中 Ar は請求項 1 で示した式 (I) で表される化合物における Ar と同じ定義を示す。X1, X2, X3, X4 および R5 は、スキーム A-1 の X1, X2, X3, X4 および R5 と同じ定義を表す。R は置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基を、R6 はアルキル基を表す。

20 工程 1 は、イミノ基への置換基導入反応である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、1 規定水酸化ナトリウム水溶液あるいは飽和重曹水等の塩基を用いる 2 層系の反応で、クロロ炭酸アルキル、あるいはニトロフェノールを脱離基とするカー

ボネート (A3-a) を作用させることにより (A3-b) を得ることができる。

(スキーム A-4)



5      本スキームは、(A4-a)、(A4-b)または(A4-c)から、スキーム A-1 の(A1-b)で表される 2-ハロゲノ-1-エタノン誘導体を合成する方法である。式中 Ar は請求項 1 で示した式(I)で表される化合物における Ar と同じ定義を示す。

工程 1 としては、原料の(A4-a)、(A4-b)または(A4-c)に対応する以下の 3 方法がある。

10      (1) (A4-a)を適切な溶媒存在下、各種ハロゲン化試薬で処理し(A1-b)を得ることができる。望ましくは(A4-a)をテトラヒドロフラン中トリエチルアミン存在下、トリフルオロメタンスルホン酸第 3 ブチルジメチルシリル、N-ブロモスクシンイミドまたは N-クロロスクシンイミドで連続的に処理することによって(A1-b)を得る。また望ましくは、ジクロロメタン-メタノールの混合溶媒中あるいは酢酸中、テトラブチルアンモニウムトリブロミドで(A4-a)を処理して(A1-b)を得る。

15      (2) (A4-b)のプロミドの位置に、適切な溶媒中 Stille カップリング法を用いてメチルケトン等価体となるエタノールエーテルを導入後、ハロゲン化試薬で処理し(A1-b)を得ることができる。望ましくは、トルエンまたは 1, 4-ジオキサン中加熱条件下、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、フッ化セシウムで(A4-b)を処理しエチルビニルエーテルを  
20      導入後、N-ブロモスクシンイミドまたは N-クロロスクシンイミドでハロゲン化させることにより(A1-b)を得る。また、エチルビニルエーテルを(A4-b)のプロミドの位置に導入した後に適切な酸性条件下、望ましくは 5 規定塩酸-アセトンで処理し(A4-a)とすることも可能である。

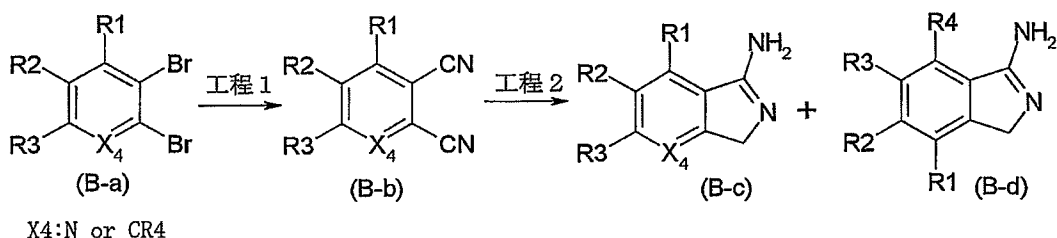
(3) (A4-c)を適切な溶媒中、ルイス酸触媒、フリーデルクラフツアシル化試薬で処理し直接的に(A1-b)を得ることができる。望ましくはジクロロメタン中、塩化アルミニウム存在下、プロモアセチルクロリドまたはクロロアセチルクロリドで(A4-c)を処理し(A1-b)を得る。

- 5 (A1-a)であらわされる芳香環あるいは含ヘテロ芳香環縮環アミジンは、以下の製造法BおよびCのいずれかの方法により合成することができる。製造法Bには、フタロニトリル誘導体の位置選択的還元反応を利用する方法を示す。

#### <製造法B>

- 10 製造法AのスキームA-1の出発原料(A1-a)であらわされる芳香環あるいは含ヘテロ芳香環縮環アミジンを、フタロニトリル誘導体の位置選択的還元反応を利用して合成する方法である。

(スキームB)



- 15 本スキームは、(B-a)からベンズアミジン誘導体(B-c)および(B-d)を合成する方法である。式中X4の定義は製造法AのスキームA-1に記載のX4と同じである。R1およびR4は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基を表す。R2およびR3は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアミノカルボニル基、置換されて
- 20 いてもよいアミノスルフォニル基、置換されていてもよいスルフォニルアミノ基、置換されていてもよいアルカノイルアミノ基を表す。

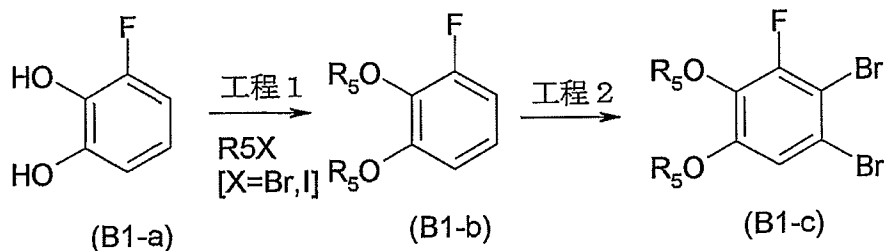
工程1は、シアノ基を導入する反応である。(B-a)とシアン化第一銅をジメチ

ルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピペリドン、ヘキサメチルホスホルアミド等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中で 140 から 160℃で加熱することにより (B-b) を得ることができる。

- 5 工程 2 は、(B-b) の位置選択的な還元と、引き続き系内に生じるアミンの閉環反応である。反応条件は以下の 4 種の方法より選択できる。1) 酢酸エチルやアルコール等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中室温、常圧条件下に、酸化白金、白金炭素およびパラジウム炭素等の金属触媒を用いる水素添加反応、2) テトラヒドロフランやジエチルエーテル等の溶媒中、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド等を氷冷あるいは室温で反応させるハイドライド還元、3) トリフルオロ酢酸の存在下水素化ホウ素ナトリウムを作用させる方法、4) 塩化コバルト等の存在下、水素化ホウ素ナトリウムを作用させる方法。(B-b) 上の置換基効果により (B-d) も得られるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製が可能であり、両異性体ともにスキーム A-1 に示した反応に用いることができる。また、還元反応の条件下で、閉環反応が進行しないベンジルアミン誘導体を得られる場合、シリカゲルに吸着させ 3 時間から 1 日室温で放置することにより環状アミジン (A1-a) を得ることができる。
- 10
- 15

さらに上記 (B-a) または (B-b) は、購入可能であるか、もしくは以下のスキーム B-1 からスキーム B-15 のいずれかの方法により合成することもできる。

(スキーム B-1)



20

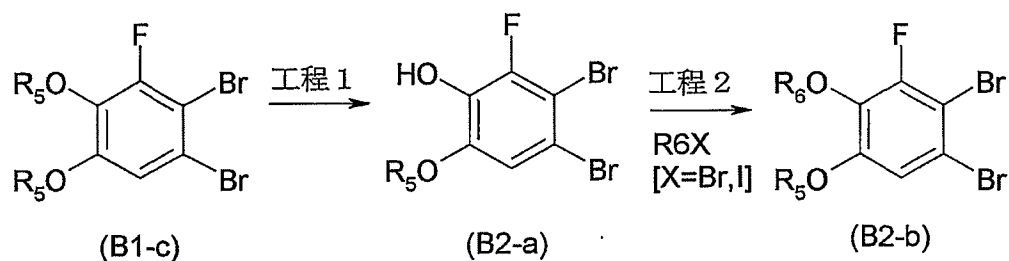
本スキームは、フルオロカテコール誘導体の一般的合成法である。式中 R5 は置換されていてよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

工程 1 は、(B1-a) の二つの水酸基をアルキル化する方法である。ジメチルホルムアミド、アセトニトリルあるいはアセトン等の溶媒中、炭酸カリウムや炭酸セシウム等無機塩基の存在化、室温から加熱還流条件下でアルキルハライドを反応させることにより (B1-b) を得ることができる。

- 5 工程 2 は、位置選択的にジブロム化する方法である。アルコールやアセトニトリル等の溶媒中、氷冷から室温の条件で臭素または N-ブロモコハク酸イミドを作用させる方法、あるいは酢酸溶媒中酢酸ナトリウムの存在下に室温から 80℃ で臭素を作用させる方法により (B1-c) を得ることができる。

さらに (B1-c) は、以下の方法でアルキル基の変換が可能である。

- 10 (スキーム B-2)

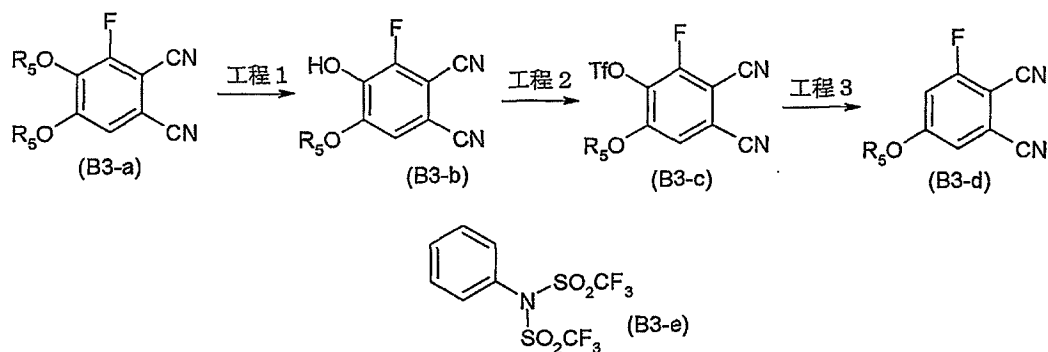


本スキームは、異なる置換基を有すフルオロカテコール誘導体 (B2-b) の合成法である。式中 R5 および R6 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

- 15 工程 1 は、アルキル基の選択的除去の方法である。ジクロロメタン中、二等量の塩化アルミニウムを氷冷から室温で作用させることにより (B2-a) を得ることができる。

工程 2 は、アルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程 1 と同様の方法に従い (B2-b) を得ることができる。

- 20 さらに (B2-a) から水酸基の還元的除去が可能である。  
(スキーム B-3)



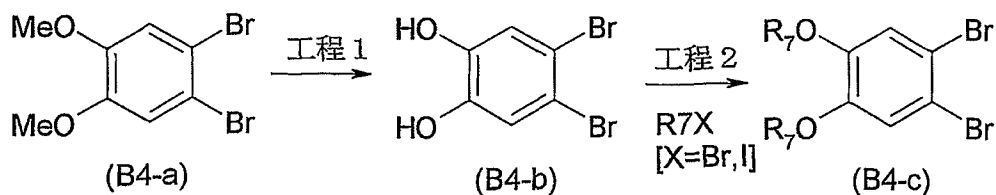
本スキームは(B3-a) から (B3-d) を合成する方法である。式中  $R_5$  は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

工程 1 は、スキーム B-1 の方法で合成できる (B3-a) であらわされる化合物のアルキル基を除去する方法であり、スキーム B-2 工程 1 と同様の方法により (B3-b) を得ることができる。

工程 2 は、水酸基をトリフルオロメタンスルフォネート（トリフレート）基に変換する方法である。ジクロロメタン等の溶媒中トリエチルアミンやピリジン等の塩基の存在下に無水トリフルオロメタンスルホン酸を作用させる方法、あるいはトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジンの存在化 (B3-e) を作用させることにより (B3-c) を得ることができる。

工程 3 は、還元的なトリフレート基の除去反応である。ジメチルホルムアミド中、ギ酸およびトリブチルアミンの存在下パラジウム触媒を加熱下作用させることにより行う。パラジウム触媒としては、ビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムジクロライドを用いるが、ジフェニルフォスフィノプロパン等の 2 座配位子でリガンド交換する方法が望ましい。

(スキーム B-4)

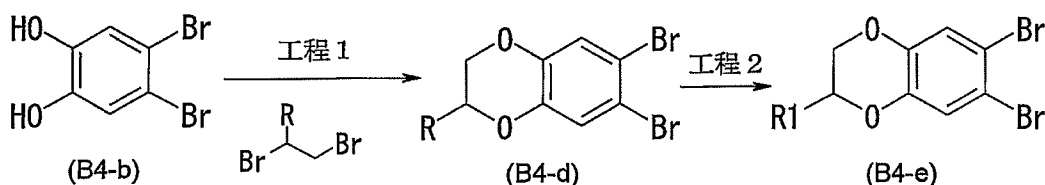


本スキームは、カテコール誘導体を市販化合物 (B4-a) より合成する方法である。  
式中 R7 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

工程 1 は、脱アルキル化の方法である。(B4-a) をジクロロメタン等の溶媒中に三臭化ホウ素を作用させることにより (B4-b) を得ることができる。

5 工程 2 は、アルキル化の方法でありスキーム B-1 工程 1 と同様の方法により (B4-c) を得ることができる。

(スキーム B-4')

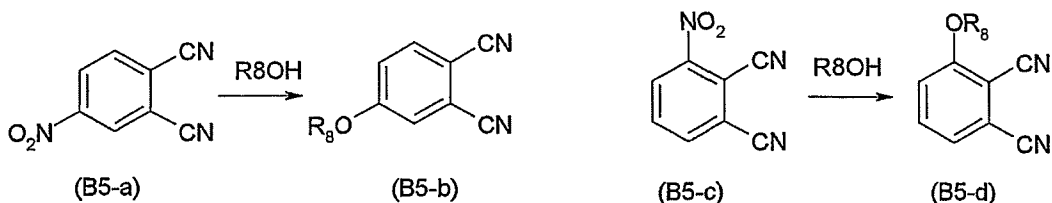


10 本スキームは、環状カテコール誘導体 (B4-d) および (B4-e) を合成する方法である。式中 R は水素原子、アルキル基、アルキルオキシカルボニル基を表す。R' は水酸基やアルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、アルキル化と引き続く感化反応の方法であり、反応条件はスキーム B-1 の工程 1 のアルキル化と同様の方法により行うことができる。

15 工程 2 は (B4-d) の R がアルキルオキシカルボニル基の場合の変換反応であり、水素化ホウ素リチウムによりエステル基の還元や水素化ナトリウムとアルキル化剤によるエーテル化等により (B4-e) を得ることができる。

(スキーム B-5)

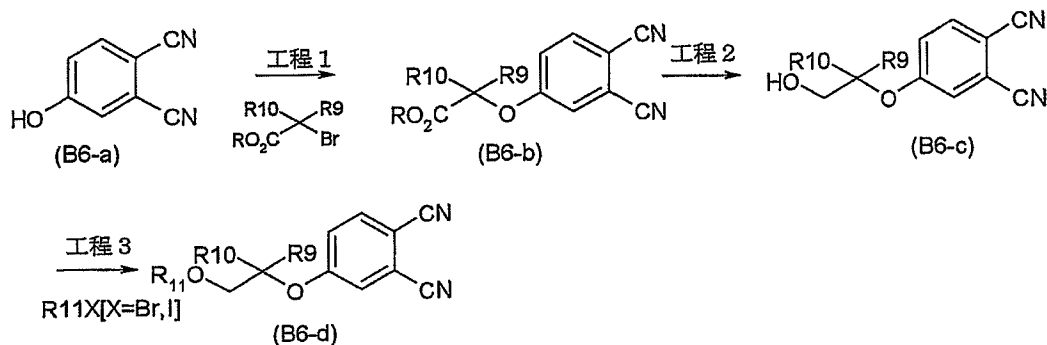


20 本スキームは、C. C. Leznoff et. al., Can. J. Chem., 72, 1990 (1994) に記載されている 3 または 4-ニトロフタロニトリルの置換反応を用いて、1 置換アルコキシ誘



導体を合成する方法である。式中 R8 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

(スキーム B-6)



- 5      本スキームは、1 置換アルコキシ誘導体 (B6-b), (B6-c) および (B6-d) を合成する方法である。式中 R はアルキル基、R9 および R10 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、R11 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、(B6-a) のアルキル化反応である。スキーム B-1 工程 1 と同様の方法を用い、アルキル化剤として  $\alpha$ -ブromoエステルを用いることにより (B6-b) を得ることができる。

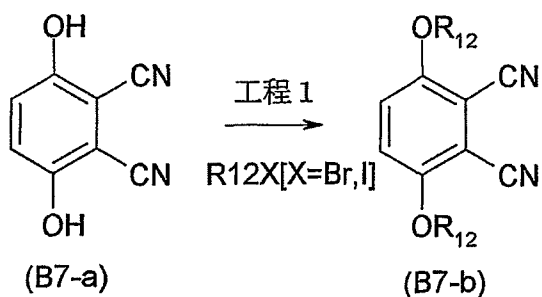
10

工程 2 は、エステルの還元反応である。(B6-b) [R=Et or Me] のテトラヒドロフラン溶液中氷冷下で水素化ホウ素リチウムを作用させることにより (B6-c) を得ることができる。

15

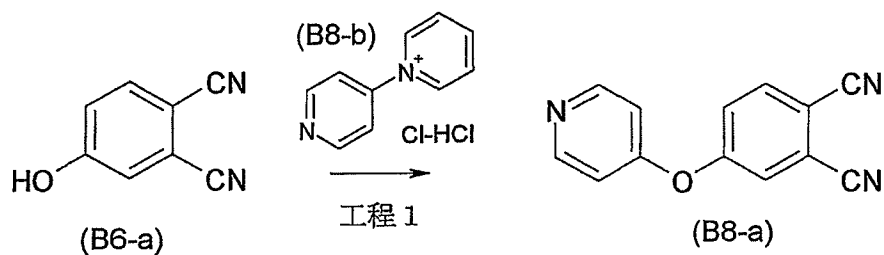
工程 3 は、アルキル化によるエーテルの合成方法である。テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等の溶媒中水素化ナトリウムを作用させ、引き続きアルキルハライドを反応させることにより (B6-d) を得ることができる。

(スキーム B-7)



本スキームは、スキーム B-1 工程 1 と同様のアルキル化反応を用いパラ置換ジアルコキシ誘導体 (B7-b) を合成する方法である。式中 R12 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

5 (スキーム B-8)

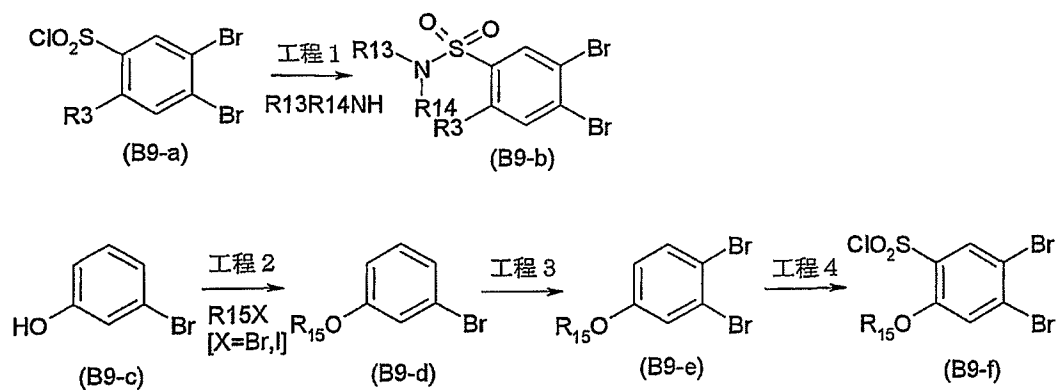


本スキームは、4-ピリジノール誘導体 (B8-a) を合成する方法である。

工程 1 は、ピリジンの 4 位エーテル化の方法であり、アルコール溶媒中水酸化ナトリウム水溶液の存在化に (B8-b) を加熱還流下作用させることにより (B8-a) を得ることができる。

10

(スキーム B-9)



本スキームは、置換スルホンアミド誘導体 (B9-b) の合成法である。式中 R3 は水素原子、置換されていてもよいアルコキシ基、R13 および R14 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。また、R13, R14 は N と一緒に環を形成していてもよい。R15 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

- 5 工程 1 は、アミド化の方法であり、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等の溶媒中アンモニア水またはアルキルアミンの水溶液や有機溶媒溶液を作用させることにより (B9-b) を得ることができる。

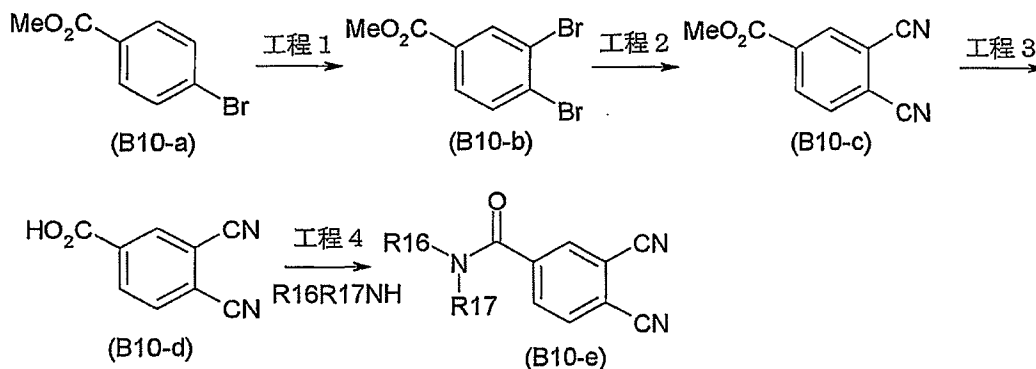
また、(B9-a) において R3 がアルコキシ基である (B9-f) の合成は以下のように行うことができる。

- 10 工程 2 は、アルキル化の方法でありスキーム B-1 工程 1 と同様の方法で行うことができる。

工程 3 は、位置選択的プロモ化でありスキーム B-1 工程 2 と同様の方法で行うことができる。

- 15 工程 4 は、クロロスルフォニル基の導入反応である。ジクロロメタン等の溶媒中、クロロスルホン酸を作用させることにより (B9-f) を得ることができる。

(スキーム B-10)



- 20 本スキームは、モノ置換カルボキサミド誘導体 (B10-e) またはエステル (B10-c) の製造法である。式中 R16 および R17 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。R16, R17 は N と一緒になって環を形成していてもよい。

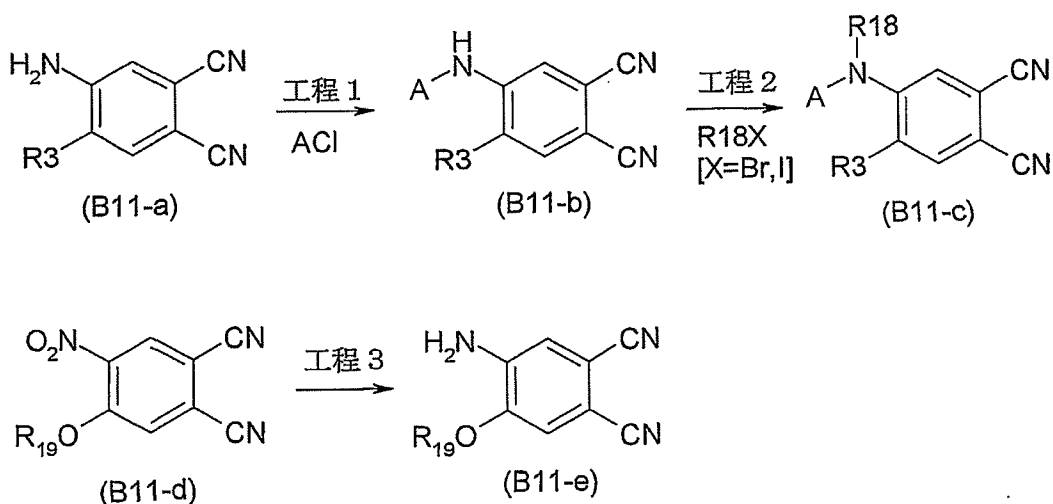
工程 1 は、位置選択的ブロモ化反応である。濃硫酸中、室温で N-ブロモコハク酸イミドを作用させることにより (B10-b) を得ることができる

工程 2 は、スキーム B の工程 1 と同様のジニトリル化である。

5 工程 3 は、シアノ基が存在する場合のエステルからカルボン酸の合成方法である。ジメチルホルムアミド溶媒中ヨウ化リチウムを作用させることにより (B10-d) を得ることができる。

10 工程 4 は、アミド化の方法であり、以下に示す 3 種の方法のいずれかを選択し (B10-e) を得ることができる。1) テトラヒドロフラン、酢酸エチルおよびジクロロメタン等の溶媒中トリエチルアミン等の塩基存在下にクロロ炭酸アルキルを作用させることにより系内に混合酸無水物を生成させ、引き続きアミンの有機溶媒溶液あるいは水溶液を反応させる方法。2) テトラヒドロフラン、アセトニトリルあるいはジクロロメタン等の溶媒中、ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下にジシクロヘキシルカルボジイミド、水可溶性カルボジイミド等の縮合剤とともにアミンを反応させる方法。3) トリエチルアミンとジエチルシアノホスホネートによりカルボキシル基を活性化し、アミンを作用させる方法。

(スキーム B-11)



本スキームは、アニリン誘導体 (B11-b) および (B11-c) の合成方法である。式中

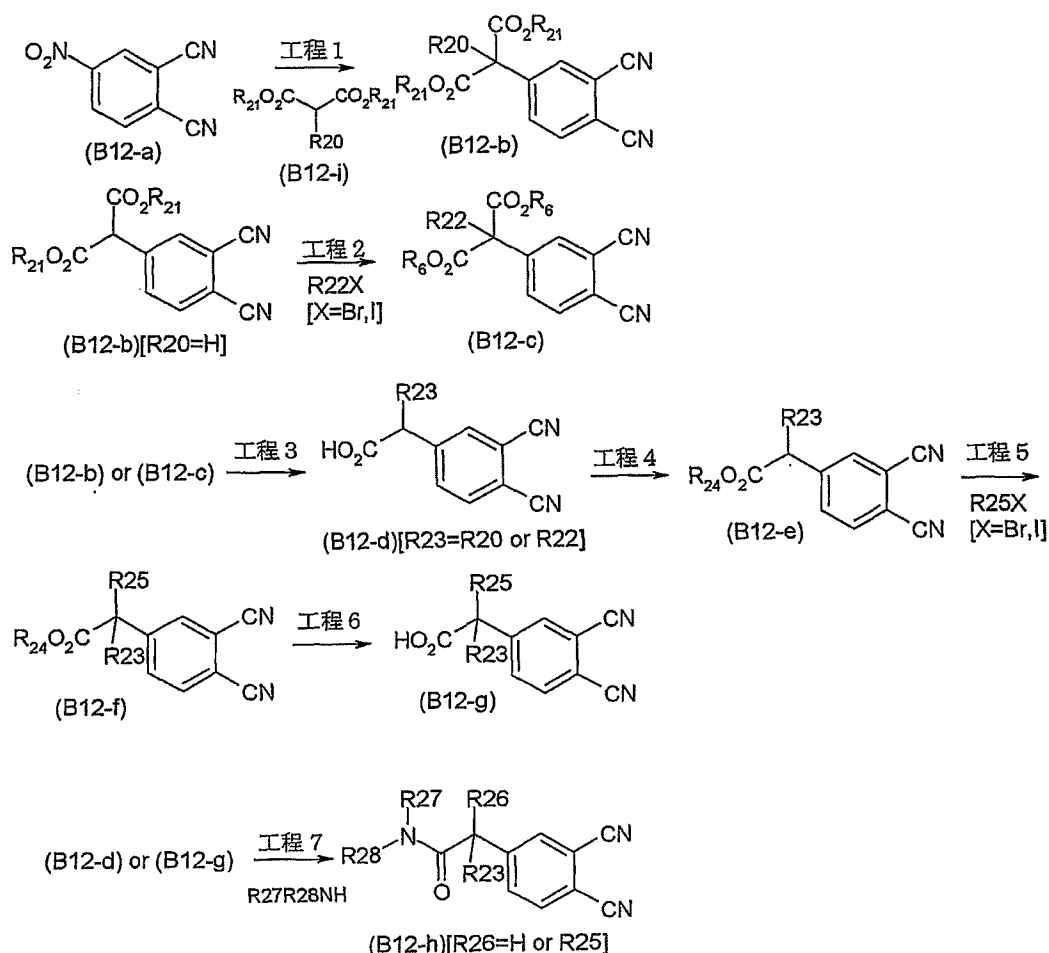
A はアルカノイル基、アルキルスルフォニル基、置換されていてもよいアミノカルボニル基、アルコキシカルボニル基を表す。R3 は水素原子、置換されていてもよいアルコキシ基を、R18 および R19 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

- 5        工程 1 は、アミノ基への置換基導入の方法である。テトラヒドロフラン、酢酸エチルおよびジクロロメタン等の溶媒中、あるいは無溶媒中でピリジン等の塩基の存在下に各種酸クロライド、クロロ炭酸アルキル、アルキルスルフォニルクロライドを作用させることにより、またウレア誘導体の合成においては、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下にトリフォスゲンを作用させたのち、さらに各種アミンの有機溶媒溶液あるいは水溶液を反応させることにより (B11-b) を得ることができる。

- 15        工程 2 は、N-アルキル化反応の方法である。ジメチルスルホキシド溶媒中、水酸化ナトリウム粉末の存在下にアルキルハライドを作用させる方法。あるいは、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等の溶媒中水素化ナトリウムを作用させた後、アルキルハライドを反応させる方法により (B11-c) を得ることができる。また、(B11-a) において、R3 がアルコキシ基の場合は、C. C. Leznoff et. al., Can. J. Chem., 73, 435 (1995) に記載の方法で合成可能な (B11-d) を用い以下の方法により合成できる。

- 20        工程 3 は、ニトロ基を還元しアニリンを得る方法である。アルコール溶媒中、塩化アンモニウム粉末の存在下に鉄粉を加え加熱還流することにより (B11-e) を得ることができる。

(スキーム B-12)



本スキームは、フェニル酢酸誘導体(B12-e, f, h)を合成する方法である。式中  
 R20 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基を表す。R21  
 および R24 はアルキル基、R22 および R25 は置換されていてもよいアルキル基を  
 5 表す。R23 は R20 あるいは R22 を、R26 は水素原子あるいは R25 を表す。R27 およ  
 び R28 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、(B12-a)のニトロ基のマロン酸エステル誘導体による置換反応の方法  
 である。(B12-I)で、R20 が水素原子の場合は、M.P.Roze et.al.,  
 Zh. Org. Khim, 28, 827(1992)に記載されている条件で、また R20 が水素原子以外の  
 10 基質では、対応するマロネートに、ジメチルホルムアミド中水素化ナトリウムを  
 用いてアニオンを発生させた後、(B12-a)を作用させる方法により(B12-b)を得る

ことができる。R20=Hの場合、別途アルキル基の導入が可能である。

工程2は、マロネート $\alpha$ 炭素へのアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド中水素化ナトリウムを用いてアニオンを発生させたのちアルキルハライドを反応させ(B12-c)を得ることができる。

- 5 工程3は、(B12-b)および(B12-c)の脱炭酸反応の方法である。R6がエチルもしくはメチルの場合、テトラヒドロフランおよびアルコールの混合溶媒中水酸化リチウム水溶液を作用させ加水分解後、さらに加熱還流することにより脱炭酸反応が進行し(B12-d)を得ることができる。また、R6が第三ブチル基の場合トリフルオロ酢酸で処理し得られるジカルボン酸をキシレン中加熱還流することにより脱炭酸反応を行うことができる。

- 10 工程4は、エステル化の方法である。R24がメチルの場合、アセトニトリルおよびアルコール溶媒中トリメチルシリルジアゾメタンを作用させる方法により行うことができる。また、第三ブチル基の場合には、第三ブチルアルコール中ジメチルアミノピリジンの存在化にジジ第三ブチルジカーボネートを作用させる方法、  
15 あるいは、ジメチルホルムアミドジ第三ブチルアセタールを作用させる方法により得ることができる。

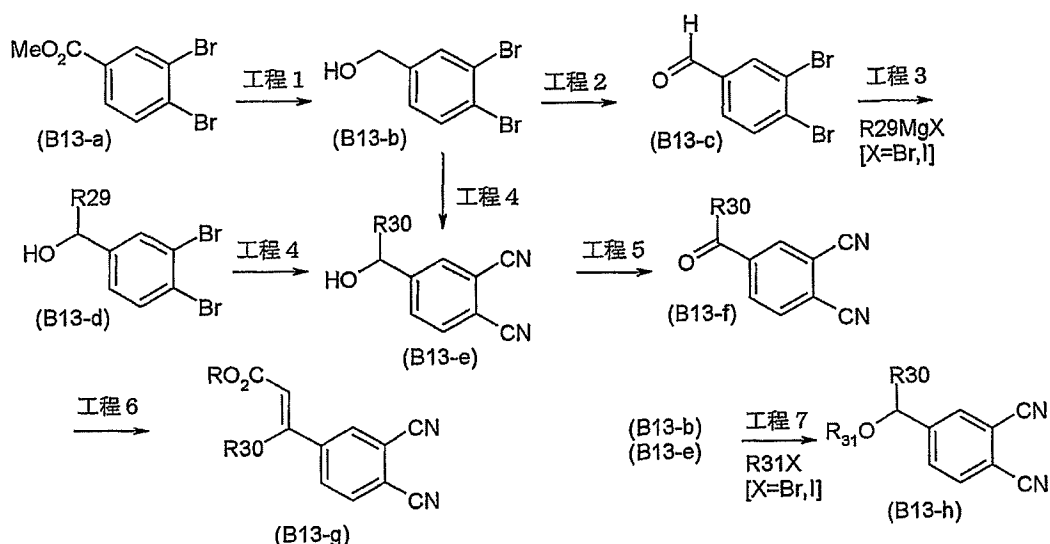
また、4級炭素を有する(B12-f)および(B12-h)の合成が可能である。

工程5は、(B12-e) [R24=tBu]へのアルキル化の方法であり、上記工程2と同様の方法により(B12-f)を得ることができる。

- 20 工程6は、カルボキシ基への変換の方法である。ジクロロメタン等の有機溶媒にて希釈したトリフルオロ酢酸に室温で溶解することにより(B12-g)を得ることができる。

工程7は、(B12-d)および(B12-g)のアミド化の条件であり、スキームB-10工程4の方法に従い(B12-h)を得ることができる。

- 25 (スキームB-13)



本スキームは、(B13-a) から (B13-e), (B13-g) および (B13h) を合成する方法である。式中 R29 および R31 は置換されていてもよいアルキル基、R30 は水素原子もしくは R29 を、R は低級アルキル基を表す。

- 5 工程 1 は、エステルの還元反応である。テトラヒドロフラン中氷冷下で水素化ホウ素リチウムを作用させることにより (B13-b) を得ることができる。

工程 2 は、Swern 酸化を用いて (B13-c) を得ることができる。

工程 3 は、アルキル基の導入方法である。テトラヒドロフラン等の溶媒中グリニャール試薬を用いることにより (B13-d) を得ることができる。

- 10 ここで得られた (B13-b) あるいは (B13-d) は、工程 4 においてスキーム B 工程 1 の条件を利用しジニトリル (B13-e) へと変換することができる。さらに、スチレン誘導体への変換が可能である。

工程 5 は、Swern 酸化による水酸基の酸化反応で (B13-f) を得ることができる。

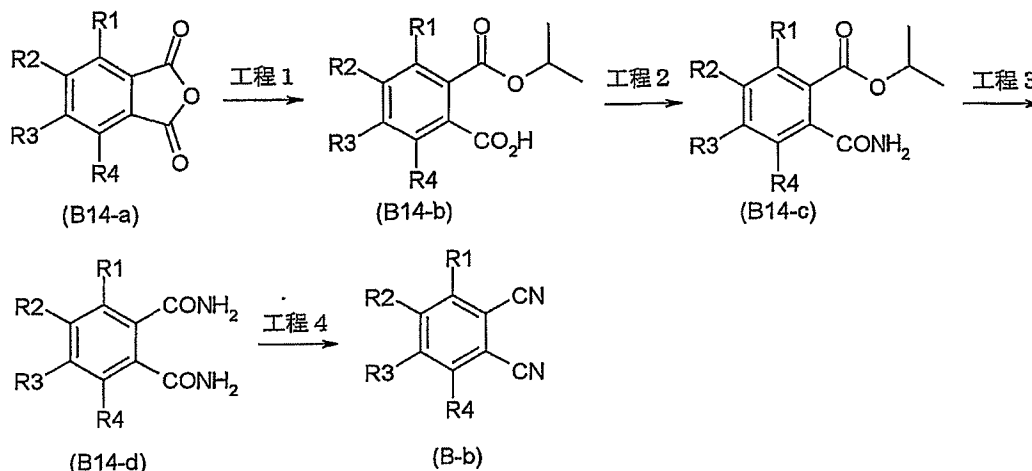
- 15 工程 6 は、共役エステルへの変換の方法である。Honer-Emmons 反応あるいは Wittig 反応を行うことにより (B13-g) を得ることができる。また、(B13-e) よりアルコキシ誘導体への変換が可能である。

工程 7 は、水酸基のアルキル化でありスキーム B-6 工程 3 と同様の方法により (B13-h) を得ることができる。



また、スキーム B 中で(B-b)であらわされる化合物は、入手容易なフタル酸無水物から、D. Wohrle et. al., Synthesis, 194(1993), R. D. George et. al., J. Heterocyclic. Chem., 32, 495 (1995)に記載の方法あるいはスキーム B-14に示す方法で合成することもできる。

5 (スキーム B-14)



本スキームは、フタル酸無水物を原料に用いて(B-b)を合成する方法である。

R1, R2, R3 および R4 は、スキーム B に記載のものと同義である。

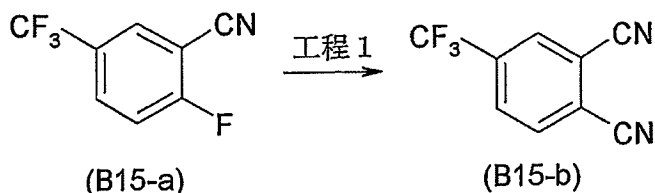
10 工程 1 は、フタル酸モノエステルの合成法である。イソプロパノール中加熱還流することにより (B14-b)を得ることができる。

工程 2 は、カルボキサミドへの変換の方法であり、スキーム B-10 工程 4 に記載の方法により (B14-c)を得ることができる。

工程 3 は、エステルよりカルボキサミドを得る方法である。アンモニアを飽和させたアルコール溶媒中加熱還流することにより (B14-d)を得ることができる。

15 工程 4 は、カルボキサミドの脱水反応によるニトリルの合成法である。テトラヒドロフラン等の溶媒中ピリジンの存在下、氷冷下無水トリフルオロ酢酸を作用させることにより (B-b)であらわされる化合物を得ることができる。

(スキーム B-15)



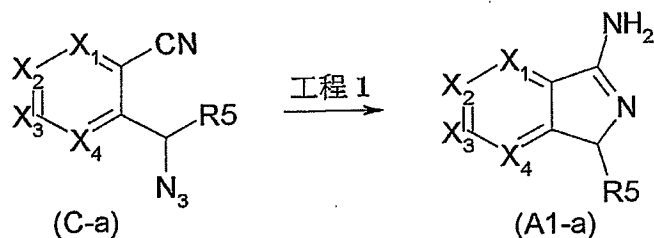
本スキームは、(B15-a)を1工程でジニトリル体に導き、トリフルオロメチル基置換誘導体(B15-b)を合成する方法である。

- 5 工程1は、シアノ基の導入方法である。(B15-a)のジメチルホルムアミド溶液をシアン化ナトリウムの存在下 110℃で加熱することにより(B15-b)を得ることができる。

製造法A スキームA-1 中で(A1-a)で表される化合物は、アジド基の還元を経る製造法Cに示した方法でも合成が可能である。

<製造法C>

- 10 (スキームC)



X1=N or CR1, X2=N or CR2,  
X3=N or CR3, X4=N or CR4

製造法A スキームA-1 中で(A1-a)で表される化合物を、アジド基の還元を経て合成する方法である。式中 R5 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

- 15 工程1は、(C-a)のアジド基の還元と生じるアミンの閉環反応による環状アミジンの合成法であり以下の二通りの方法により(A1-a)を得ることが可能である。1) 含水テトラヒドロフラン溶媒中、トリフェニルホスフィンやトリエチルホスフィン等の有機りん試薬を作用させる反応、2) 酢酸エチルやアルコール、あるいは

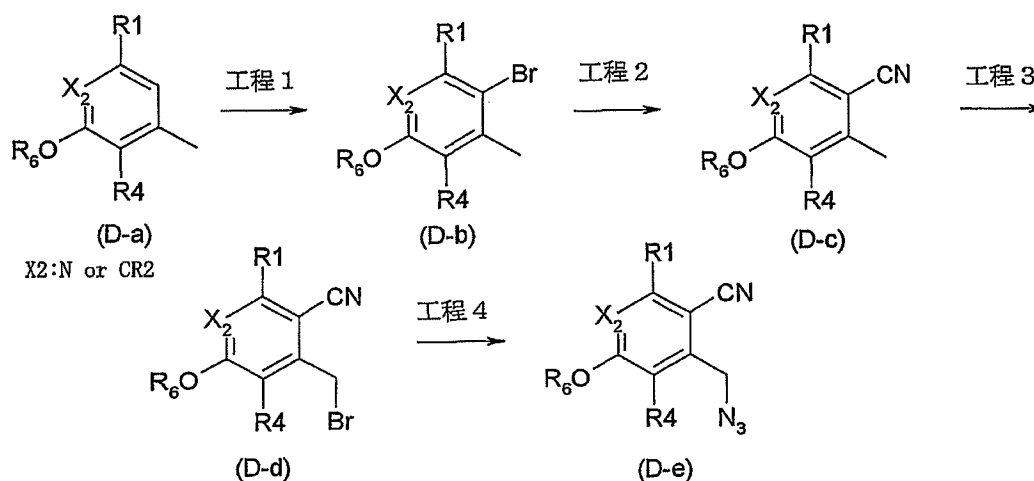
その混合溶媒中パラジウム炭素等の金属触媒を用いる水素添加反応。

また、還元反応の条件下で、閉環反応が進行しないベンジルアミン誘導体を得られる場合、シリカゲルに吸着させ3時間から1日室温で放置することにより環状アミジン(A1-a)を得ることができる。

- 5      ここで、(C-a)であらわされる化合物は、主にシアノ基およびアジド基の導入方法の違いにより、製造法DからHのいずれかを選択し合成することができる。

<製造法D>

(スキームD)



- 10      本スキームは、(D-a)から(D-e)を合成する方法である。式中R1は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基を表す。R2は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基を表す。R4は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルコキシ基を表す。R6は置換されていてもよいアルキル基を表す。

- 15      工程1は、位置選択的なブロモ化反応であり、スキームB-1工程2と同様の方法により(D-b)を得ることができる。

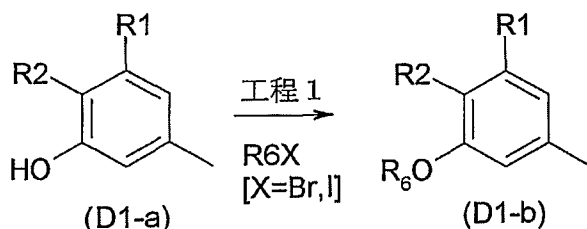
工程2は、シアノ化の方法であり、以下の2種の方法から選択することができる。1) アセトニトリル、プロピオニトリル、バレロニトリルあるいはジメチル

ホルムアミド等の溶媒中パラジウム触媒、よう化第一銅の存在下にシアン化ナトリウム、シアン化カリウムあるいはシアン化亜鉛等とともに加熱する方法。ここでパラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムあるいはビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムジクロライド等が利用できる。2) スキーム B 工程 1 に示した、シアン化第一銅を用いる方法。好ましくは 1) の条件を用いる事により (D-c) を得ることができる。

工程 3 は、ラジカル反応を用いるブロモ基の導入である。四塩化炭素やクロロベンゼン等の溶媒中アゾイソプロチロニトリルあるいは過酸化ベンゾイル存在下に N-ブロモコハク酸イミドとともに加熱還流することにより (D-d) を得ることができる。

工程 4 は、アジド基の導入方法である。ジメチルホルムアミド溶媒中、氷冷から室温でアジ化ナトリウムを作用させることにより (D-e) を得ることができる。また、スキーム D 中で、(D-a) から (D-c) であらわされる化合物は例えば以下のスキーム D-1 からスキーム D-4 の方法を用いて合成可能である。

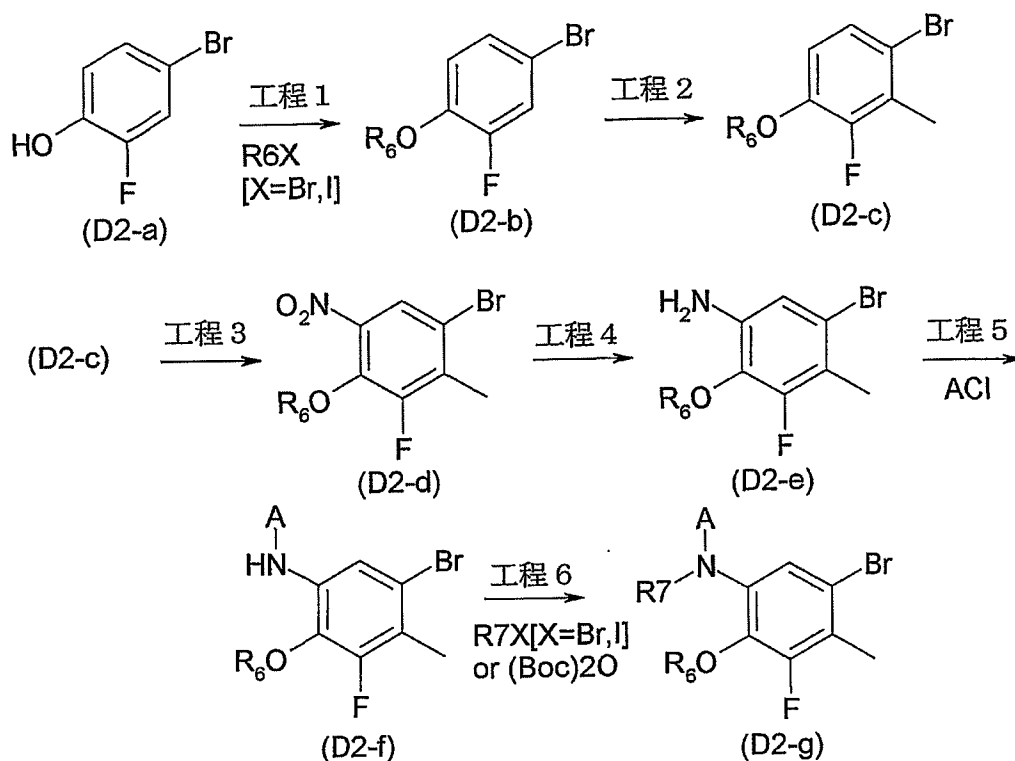
(スキーム D-1)



本スキームは、(D1-a) であらわされるフェノール誘導体が入手可能な場合の合成法である。式中 R1, R2 および R6 は、スキーム D に記載のものと同義である。

工程 1 は、(D1-a) のアルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程 1 と同様の方法により (D1-b) を得ることができる。

(スキーム D-2)



本スキームは、(D-a)あるいは(D-b)であらわされる化合物で、R<sub>4</sub>がフッ素原子の場合の合成法である。式中Aは置換されていてもよいアルカノイル基、アルキルスルフォニル基、アミノカルボニル基、アルコキシカルボニル基を表す。R<sub>7</sub>は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、第3ブチルオキシカルボニル基を表す。R<sub>6</sub>はスキームDに記載のものと同義である。

工程1は、フェノールのアルキル化の方法であり、スキームB-1工程1と同様の方法に従い(D2-b)を得ることができる。

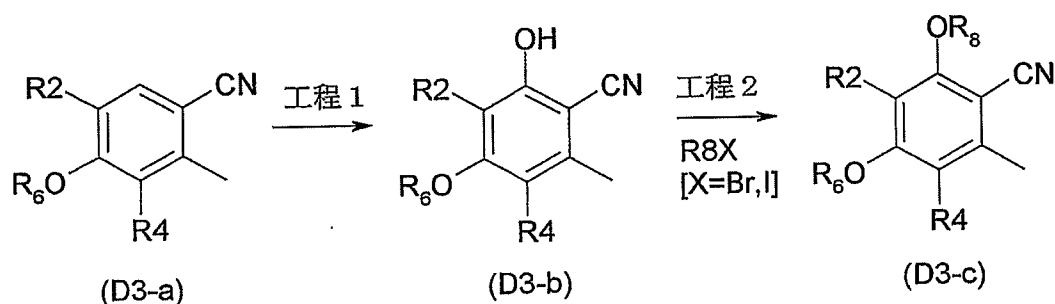
工程2は、メチル基を導入する方法である。テトラヒドロフランあるいはジエチルエーテル等の溶媒中リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基を作用させリチオ化し、ヨウ化メチルを反応させることにより(D2-c)を合成することができる。また、(D2-c)よりアニリン誘導体の合成も可能である。

工程3は、ニトロ化の方法であり、C. C. Leznoff et. al., Can. J. Chem., 73, 435 (1995)に記載の方法に従い(D2-d)を得ることができる。

工程 4 から 6 に示した、(D2-f) および (D2-g) の合成法は、スキーム B-11 に示したのと同様の方法により行うことができる。また、(D2-f) において R7 に保護基として第 3 ブトキシカルボニル基を導入する場合には、アセトニトリル等の溶媒中にジメチルアミノピリジンの存在下、ジ第 3 ブチルジカーボネートを作用させることにより行うことができる。

また、(D-c) であらわされる化合物で R1 がアルコキシ基の場合は、ニトリル基のオルソ位リチオ化を利用し、例えばスキーム D-3 に示す方法により合成することができる。

(スキーム D-3)

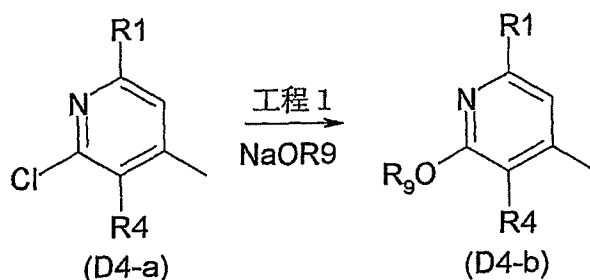


化合物 (D3-a) は、スキーム D の方法で合成できる (D-c) [R1=H] であらわされる化合物に含まれるものである。式中 R8 は、置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、フェノール性水酸基の導入反応である。(D3-a) をテトラヒドロフランあるいはジエチルエーテル等の溶媒中リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基を作用させリチオ化後、トリアルキルボレートを作用させボランを導入する。さらに、アルカリ性過酸化水素水を用いる酸化反応を行うことにより (D3-b) を得ることができる。

工程 2 は、フェノールのアルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程 1 と同様の方法に従い (D3-c) を得ることができる。

(スキーム D-4)



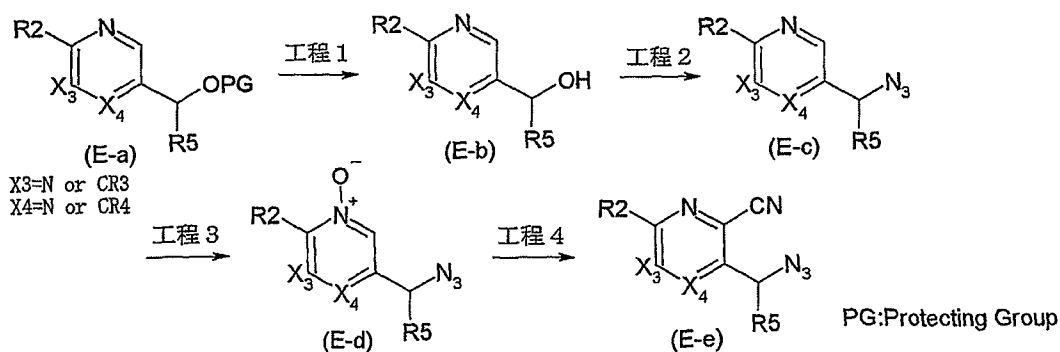
本スキームは、(D-a)であらわされる化合物で X2 が窒素原子であるピリジン誘導体の 2-クロロピリジン誘導体を原料とした合成法である。式中 R1 および R4 は、スキーム D に示したものと同一定義を表す。R9 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、ピリジン 2 位へのアルコキシ基の導入方法である。対応するアルコール溶媒中で水素化ナトリウムを用いて調整したナトリウムアルコキシドを加熱還流条件から封管を利用する 120℃までの条件を用いることにより (D4-b) を得ることができる。

また、製造法 C スキーム C において、(C-a)であらわされる化合物のうち X1 が窒素原子であるピリジン、ピラジン、ピリミジン誘導体の合成は、製造法 E および E-2 に示す方法により行うことができる。

#### <製造法 E>

(スキーム E)



本スキームは、ピリジン誘導体 (E-e) の合成法である。式中 R2 は水素原子、ハ

5      ロゲノ基、置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換されていてもよい非芳香族複素環式基を表す。R3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基を表す。R4 および R5 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

10      工程 1 は、(E-a)であらわされる化合物において水酸基の保護基であるシリル基を除去する方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、氷冷もしくは室温においてテトラブチルアンモニウムフルオリドあるいはトリス(ジメチルアミノ)スルフォニウム ジフルオロトリメチルシリケートを作用させることにより行うことができる。テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いる際に、生成する負イオンを捕捉するため酢酸を共存させることも可能である。

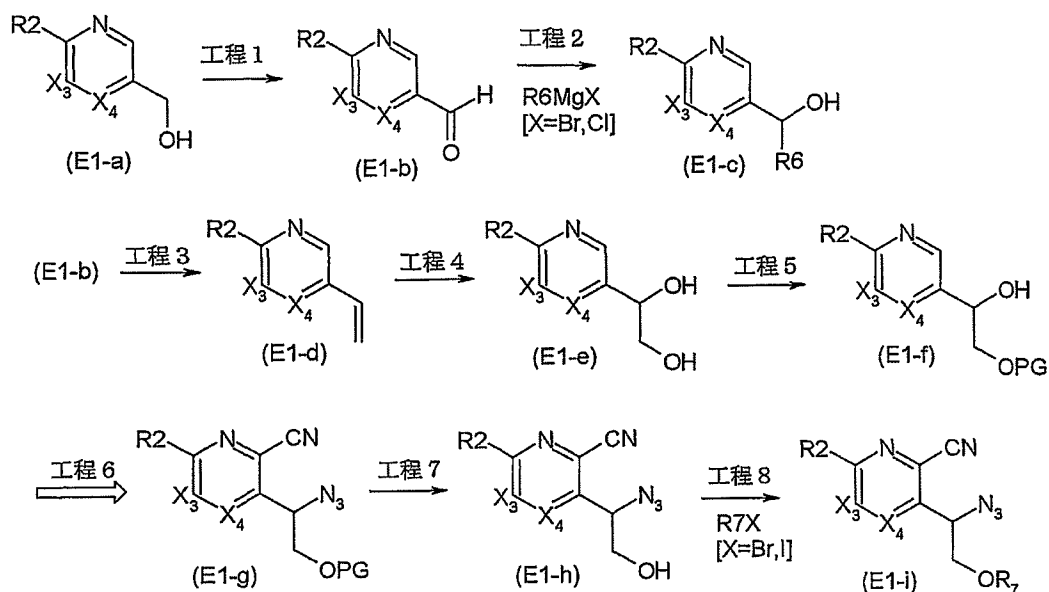
15      工程 2 は、アジド化の方法であり、A. S. Thompson et. al., J. Org. Chem., 58, 5886 (1993)に記載の方法、あるいはジクロロメタン等の溶媒中トリエチルアミン等塩基の存在化メシルクロライドを作用させメシレートあるいはクロライドを合成した後、ジメチルホルムアミド等の溶媒中アジ化ナトリウムを作用させる二工程の方法、いずれかを選択することにより (E-c)を得ることができる。

20      工程 3 は、ピリジン窒素原子の酸化反応である。ジクロロメタン等の溶媒中 m-クロロ過安息香酸等の過酸を用いて酸化することにより (E-d)を得ることができる。

工程 4 は、シアノ基を導入する方法である。W. K. Fife, J. Org. Chem., 48, 1375 (1983)に記載の条件を適用することにより (E-e)を得ることができる。

25      (スキーム E-1)





本スキームは、(E-b)であらわされる化合物中にある、置換基 R5 を導入する合成法である。式中 R2 はスキーム E に記載のものと同義である。R6 は低級アルキル基を R7 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

5 工程 1 は、(E1-a)における水酸基の酸化反応である。クロロホルムを溶媒とし、二酸化マンガンをともに加熱還流することにより (E1-b)を得ることができる。

工程 2 は、アルキル基を導入する方法であり、テトラヒドロフランやジエチルエーテル等の溶媒中氷冷から室温までの条件でグリニャール試薬を作用させることに (E1-c)であらわされる化合物を得ることができる。また、ヒドロキシメチル (E1-f)、アルコキシメチル基 (E1-j) の導入も可能である。

工程 3 は、(E1-b)はメチレン鎖の導入方法であり、メチルトリフェニルフォスフォニウムブロマイドおよびブチルリチウムより調整したイリドを用いる Wittig 反応により (E1-d)を得ることができる。

15 工程 4 は、(E1-d)のジヒドロキシル化の方法である。アセトン、水の混合溶媒中 N-メチルモルフォリン N-オキサイドの存在化に触媒量の四酸化オスミウムを作用させることにより (E1-e)を得ることができる。

工程 5 は、水酸基をシリル基で保護する方法である。第 3 ブチルジメチルシリ

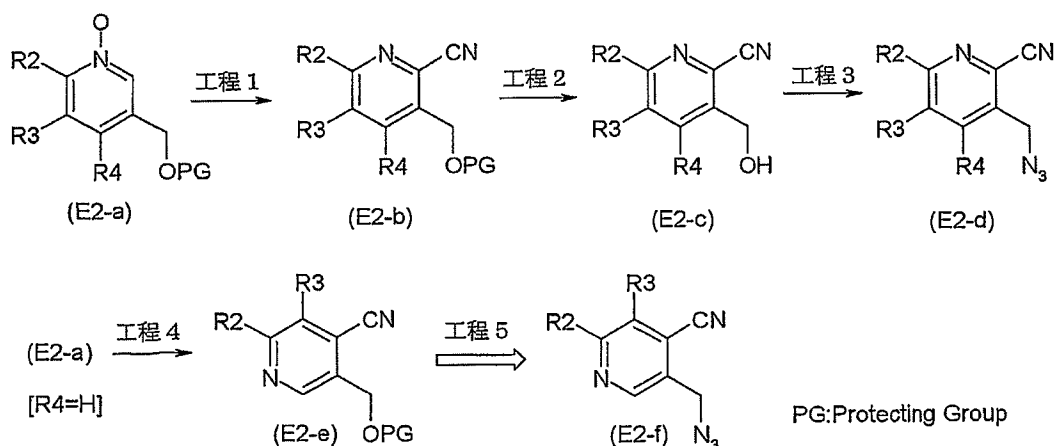
- ル基の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジンの存在下第3ブチルジメチルシリルクロリドを作用させる方法により、また第3ブチルジフェニルシリル基の導入は、ジメチルホルムアミド中イミダゾールの存在下第3ブチルジフェニルシリルクロリドを作用させる方法により
- 5 (E1-f)を得ることができる。(E1-f)は、スキームEに示した工程2から4の変換方法に従い(E1-g)へ導くことができる。

工程7は、水酸基の保護基であるシリル基を除去する方法であり、スキームE工程1と同様の方法により(E1-h)を得ることができる。さらに、(E1-h)よりアルキル基、アルコキシカルボニルメチル基の導入が可能である。

- 10 工程8は、アルキル化の方法である。ジメチルホルムアミドあるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中水素化ナトリウムを作用させた後、アルキルハライドを反応させることにより(E1-I)を得ることができる。

#### <製造法 E-2>

(スキーム E-2)



本スキームは、ピリジン誘導体(E2-d)および(E2-f)の合成法である。式中 R2, R3 および R4 はスキームEに記載のものと同義である。

工程1は、ニトリル基を導入する方法であり、スキームE工程4に示した方法に従い(E2-b)を得ることができる。

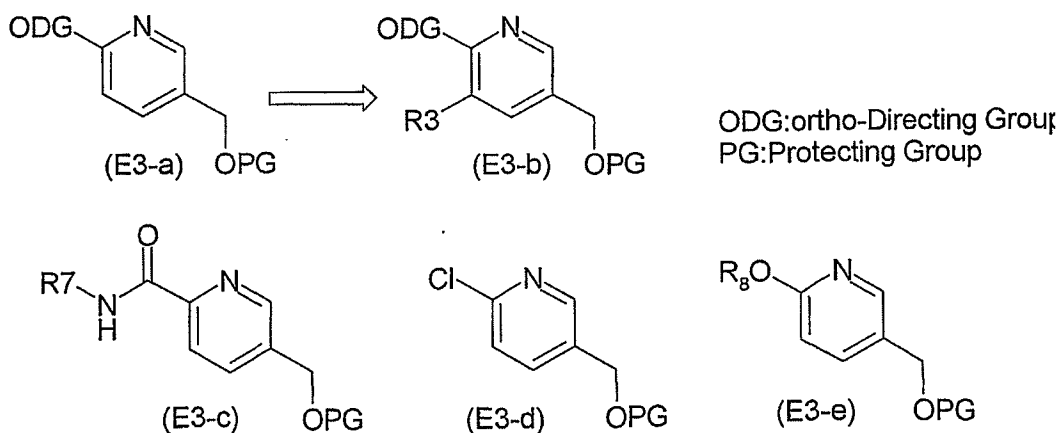
工程 2 は、シリル保護基を除去する方法であり、スキーム E 工程 1 の方法に従い (E2-c) を得ることができる。特に、酢酸存在下にトリス(ジメチルアミノ)スルフォニウム ジフルオロトリメチルシリケートを作用させる方法が望ましい。

5 工程 3 は、アジド化の方法であり、スキーム E 工程 2 の方法に従い (E2-d) を得ることができる。また、R4=H の場合 (E2-a) を利用し、スキーム C において、(C-a) であらわされる化合物のうち X3 が窒素原子であるピリジン誘導体の合成が可能である。

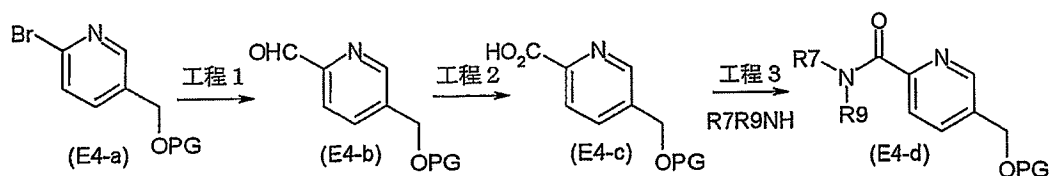
10 工程 4 は、ピリジン N-オキサイドの 4 位へのニトリル化の方法であり、無溶媒下ジメチル硫酸により、O-メチル化後、エタノールと水の混合溶媒中シアン化カリウムを作用させることにより (E2-e) を合成できる。また、(E2-e) は、スキーム E-2 工程 2, 3 の方法に従い (E2-f) へ導くことができる。

15 また、スキーム E および E-2 の中で、一般式であらわされる各中間体はスキーム E-3 から E-21 に示す方法で合成することができる。R2, R3 の 2 置換誘導体の合成は、(E3-a) のオルソメタレーションを利用する官能基導入反応を用いて行うことができる。ここで、(E3-a) であらわされる化合物として (E3-c) から (E3-e) を用いることができ、それぞれはスキーム E-4 から E-6 に示す方法により合成できる。

(スキーム E-3)



(スキーム E-4)



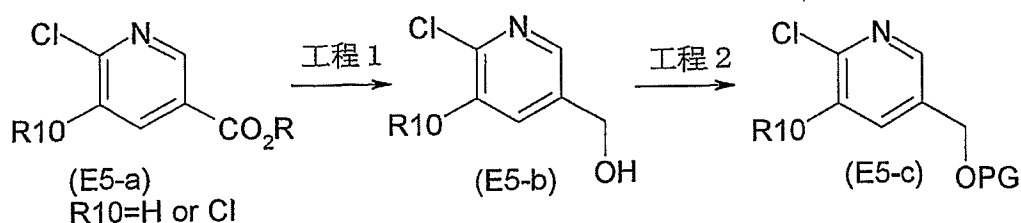
本スキームは、2-置換ピリジン誘導体 (E3-c), (E3-d), (E3-e) および (E4-d) の合成法である。式中 R7, R8 および R9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

5 工程 1 は、J. W. Ellingboet. al., J. Med. Chem., 37, p542 (1994) に記載の方法で合成した (E4-a) のブロモ基をホルミル基へ変換する方法である。テトラヒドロフランやジエチルエーテル等の溶媒中-78℃でブチルリチウムを用いてハロゲンメタル交換反応によりリチオ化後、N-ホルミルモルホリンあるいはジメチルホルムアミドを作用させることにより (E4-b) を得ることができる。

10 工程 2 は、(E4-b) の酸化反応によるカルボン酸への変換反応である。第三ブタノールと水の混合溶媒中、リン酸 2 水素ナトリウムおよび過酸化物の補足剤として 2-メチル-2-ブテンの存在下に、次亜塩素酸ナトリウムを酸化剤として室温で反応を行い (E4-c) を得ることができる。

15 工程 3 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法により (E4-d) を得ることができる。(E4-d) のうち R9=H の場合 (E3-c) を示し、また (E4-d) そのものはスキーム E の (E-a) の 1 置換誘導体として製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム E-5)

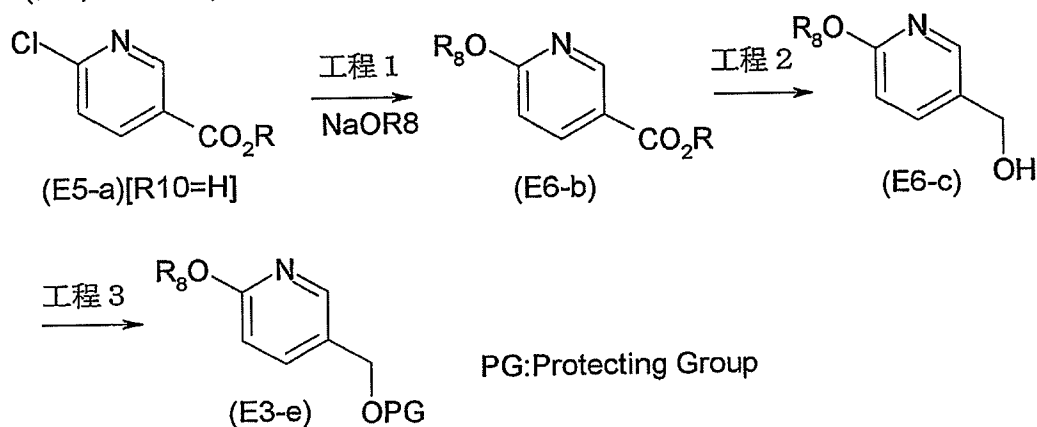


20 本スキームは、2-クロロピリジン誘導体 (E5-c) の合成法である。式中 R は低級アルキル基を表す。

工程 1 は、市販のエステル(E5-a)の還元反応によるアルコールの合成法である。アルコール溶媒中、室温から還流条件で水素化ホウ素ナトリウムを用い還元を行う。

5 工程 2 は、水酸基をシリル基で保護する反応であり、スキーム E-1 工程 5 と同様の方法に従い(E5-c)を得ることができる。(E5-c)のうち R10=H の場合(E3-d)を示し、また(E5-c)そのものはスキーム E の(E-a)の 1 置換誘導体として製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム E-6)



10 本スキームは、2-アルコキシピリジン誘導体(E3-e)の合成法である。式中 R および R8 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

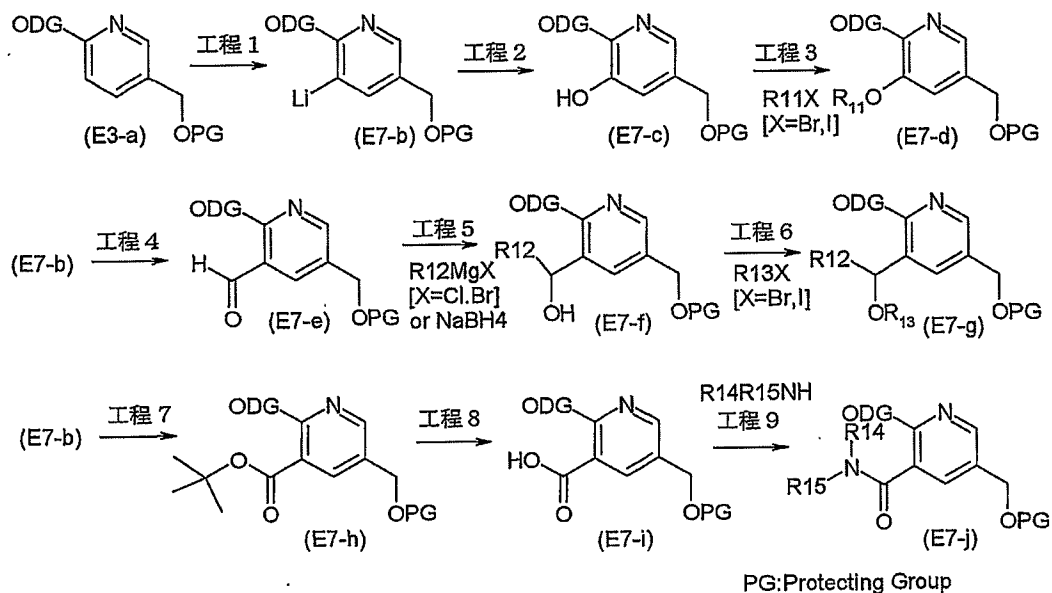
工程 1 は、アルコキシ基の導入方法であり、スキーム D-4 工程 1 と同様にして(E6-b)を得ることができる。

15 工程 2 は、エステルの還元反応である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、氷冷下リチウムアルミニウムヒドライドを作用させることにより(E6-c)を得ることができる。

工程 3 は、水酸基をシリル基で保護する反応であり、スキーム E-1 工程 5 と同様の方法に従い(E3-e)を得ることができる。(E3-e)そのものはスキーム E の(E-a)の 1 置換誘導体としての利用も可能である。

20 (E3-a)における、置換基 R3 の導入方法を以下に示す。

(スキーム E-7)



本スキームは、(E3-a)のオルソリチオ化を利用する置換基導入を利用した合成  
 方である。式中 R11 および R13 は、置換されていてもよいアルキル基を、R12 は  
 5 水素原子、低級アルキル基、R14, R15 は水素原子、置換されていてもよいアルキ  
 ル基を表す。

10 工程 1 は、ODG を利用するオルソリチオ化の方法である。テトラヒドロフラン  
 溶媒中、塩基として 1) ブチルリチウム 2) 触媒量のジイソプロピルアミン存在  
 化にフェニルリチウムを用いることにより系内で中間体 (E7-b) を得ることができ  
 る。引き続き、(E7-b) に各種求電子剤を作用させることにより、置換基を導入す  
 ることができる。

工程 2 は、水酸基の導入方法である。(E7-b) に対しトリメチルボレートに作用  
 させ、引き続きアルカリ性過酸化水素水溶液を用いて酸化することにより (E7-c)  
 を得ることができる。

15 工程 3 は、フェノール性水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程  
 1 の方法に従い (E7-d) を得ることができる。

工程 4 は、ホルミル基の導入方法である。(E7-b) に対し  $-70^{\circ}\text{C}$  でジメチルホルム

アミドあるいは N-ホルミルモルフォリンを作用させることにより (E7-e) を得ることができる。

- 5 工程 5 は、アルキル化あるいは還元反応によるアルコール (E7-f) の合成法である。R12 がアルキル基である場合、テトラヒドロフラン中グリニャール試薬を作用させることにより合成でき、また R12 が水素原子である還元反応は、アルコール溶媒中水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うことができる。

- 10 工程 6 は、水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-6 工程 3 の方法に従い (E7-g) を得ることができる。また、R13 に保護基としてテトラヒドロピラニル (THP) 基を導入する場合、ジクロロメタン等の溶媒中触媒量の酸として p-トルエンスルホン酸やカンファースルホン酸を用い、ジヒドロピランを作用させることにより (E7-g) [R13=THP] を得ることができる。さらに、カルボキシルエステルおよびカルボキシアミド基の導入が可能である。

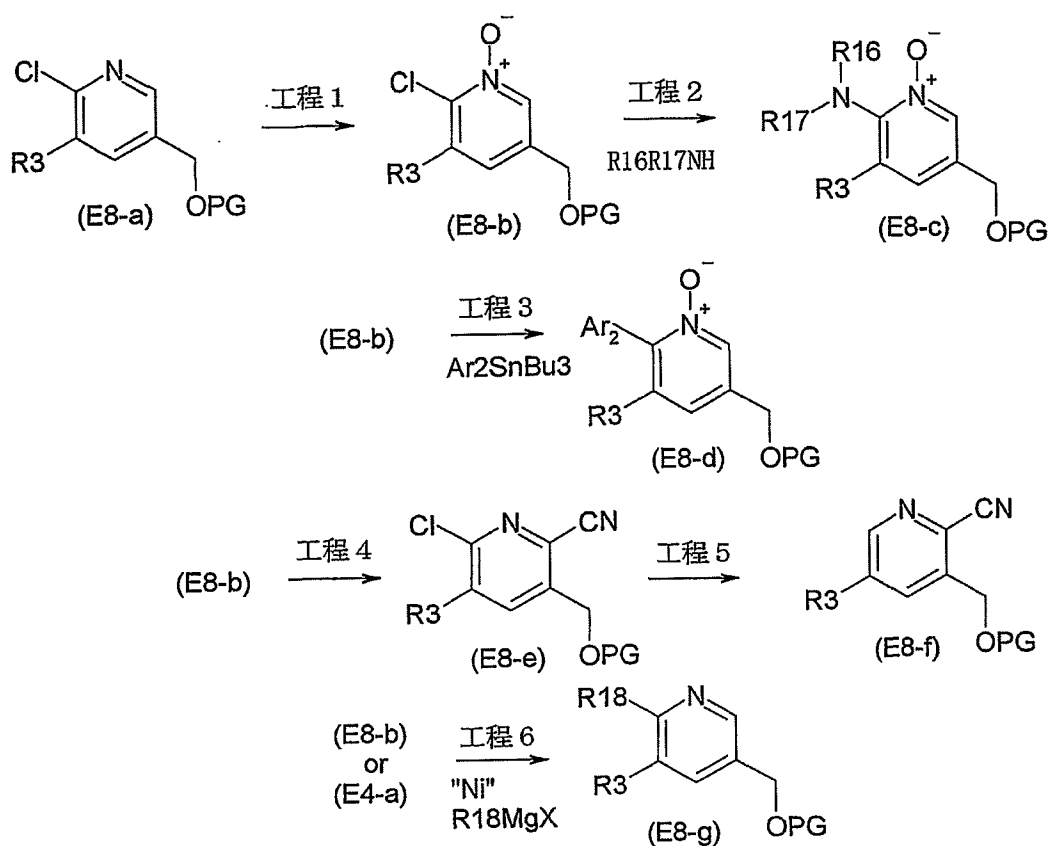
工程 7 は、第 3 ブトキシカルボニル基の導入方法である。(E7-b) に対し -70°C でジ第 3 ブチルジカーボネートを作用させることにより (E7-h) を得ることができる。

- 15 工程 8 は、第 3 ブチル基を除去する方法である。ジクロロメタン等の有機溶媒にて希釈したトリフルオロ酢酸に溶解し室温で反応させることにより (E7-I) を得ることができる。

工程 9 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 に記載した方法により (E7-j) を得ることができる。

- 20 (E3-b) であらわされる化合物で ODG がクロライドである (E8-a) は、スキーム E-8 に示す変換反応が可能である。

(スキーム E-8)



PG:Protecting Group

本スキームは、(E8-c)、(E8-d)、(E8-f)および(E8-g)の合成法である。式中 R3 は、スキーム(E3-b)に記載のものと同義である。R16, R17 および R18 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基を、また R16, R17 と N が一緒になり環を形成していてもよい。Ar2 は芳香族複素環式基を表す。

工程 1 は、ピリジン窒素原子の酸化反応でありスキーム E 工程 3 の方法に従い (E8-b)を得ることができる。

工程 2 は、置換反応によるアミノ基の導入方法である。アルコール溶媒中各種アミンの存在下室温から加熱還流までの条件で反応を行い(E8-c)を得ることができる。

工程 3 は、Stille 反応による含ヘテロ芳香環の導入法である。パラジウム触媒の存在下に、スズ試薬とともにトルエンやキシレン等の溶媒中加熱還流すること



により (E8-d) を得ることができる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムが望ましい。

また以下の方法によりピリジン 5 位無置換誘導体の合成が可能である。

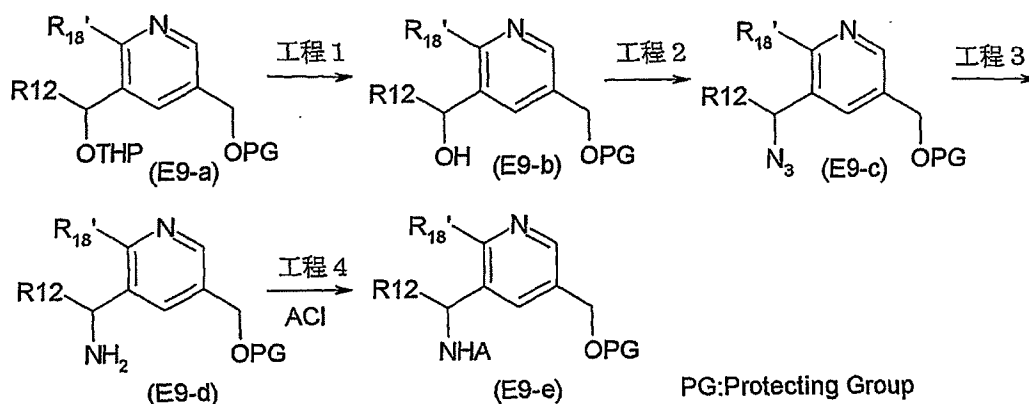
5 工程 4 は、スキーム E 工程 4 と同様のニトリル化であり (E8-e) を得ることができる。

工程 5 は、還元的クロル基の除去反応である。パラジウム触媒、ギ酸アンモニウムの存在化アセトニトリル溶媒中加熱還流することにより (E8-f) を得ることができる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムが望ましい。また、ピリジン 5 位へのアルキル基の導入が可能である。

10 工程 6 は、アルキル化の方法である。(E8-a)あるいは(E4-a:R3=H)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、氷冷から室温までの条件でニッケル触媒の存在下にグリニャール試薬を作用させることにより (E8-g) を得ることができる。ニッケル触媒としては、塩化[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]ニッケル(II)が好ましいが、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン等  
15 他の 2 座配位フォスフィンリガンドを用いることも可能である。

さらに、(E9-a)であらわされる化合物から側鎖の変換が可能である。ここで、(E9-a)は(E7-g)であらわされる化合物のうち R13 が THP 基のもの、あるいは(E7-g) [R13=THP]からスキーム E-8 に示した各種変換反応を行った化合物も含まれる。

20 (スキーム E-9)



本スキームは置換アミノ基を有する (E9-e) の合成法である。式中 A はスキーム B-11 に記載のものと同義である。R12 はスキーム E-7 に記載のものと同義である。R18' は R18, Ar2、水素原子、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基を表す (R18, Ar2 はスキーム E-8 に記載のものと同義)。

工程 1 は、水酸基の保護基である THP 基を除去する方法である。触媒量の酸として p-トルエンスルホン酸の存在下、アルコール溶媒中反応させることにより (E9-b) を得ることができる。

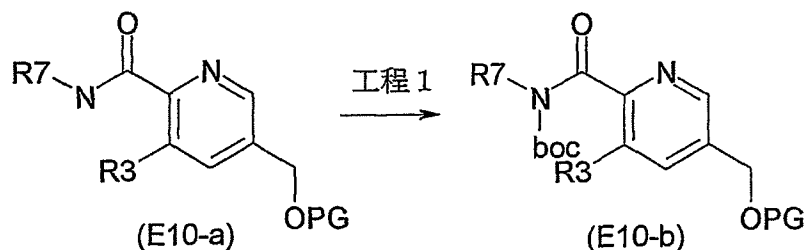
工程 2 は、水酸基のアジド化の方法であり、スキーム E 工程 2 と同様の方法により (E9-c) を得ることができる。

工程 3 は、アジド基の還元反応であり、スキーム C 工程 1 と同様の条件を行うことにより (E9-d) を得ることができる。

工程 4 は、アミノ基への置換基導入の方法であり、スキーム B-11 工程 1 と同様に (E9-e) を得ることができる。

また (E3-b) であらわされる化合物で ODG がカルボキシアミド誘導体の場合、その後の反応には、以下に示すように Boc 基を用いてアミド水素を保護するのが好ましい。

(スキーム E-10)



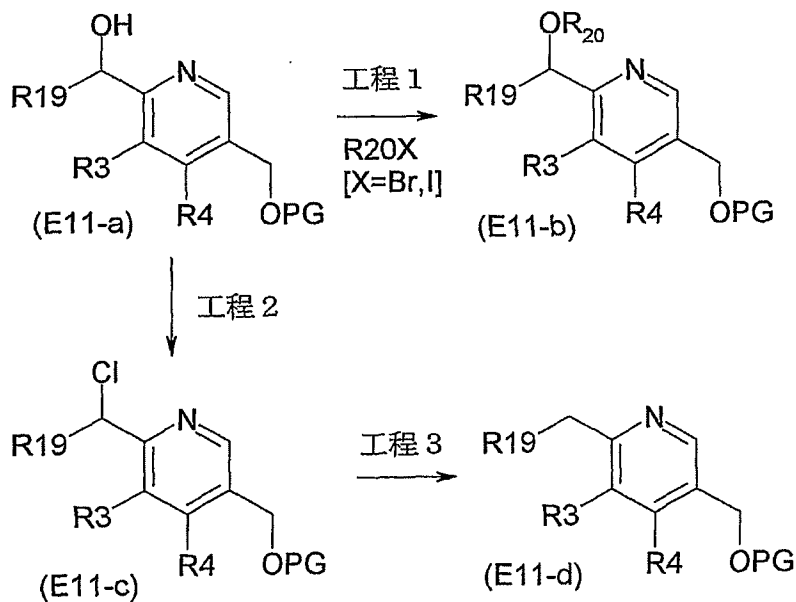
PG:Protecting Group

本スキームは、(E10-b)の合成法である。式中 R3 および R7 は、スキーム E-3 に記載のものと同義である。

5 工程 1 は、アミド窒素原子へ保護基として Boc 基を導入する方法である。アセトニトリル等の溶媒中ジメチルアミノピリジンの存在下、ジ第 3 ブチルジカーボネート作用させることにより (E10-b)を得ることができる。

またスキーム E の (E-a) であられる化合物で R2 が置換メチル基あるいはアルキル基であるものは以下の方法でも合成できる。

(スキーム E-11)



PG:Protecting Group

本スキームは、(E11-b)および(E11-d)の合成法である。式中 R19 は置換されて

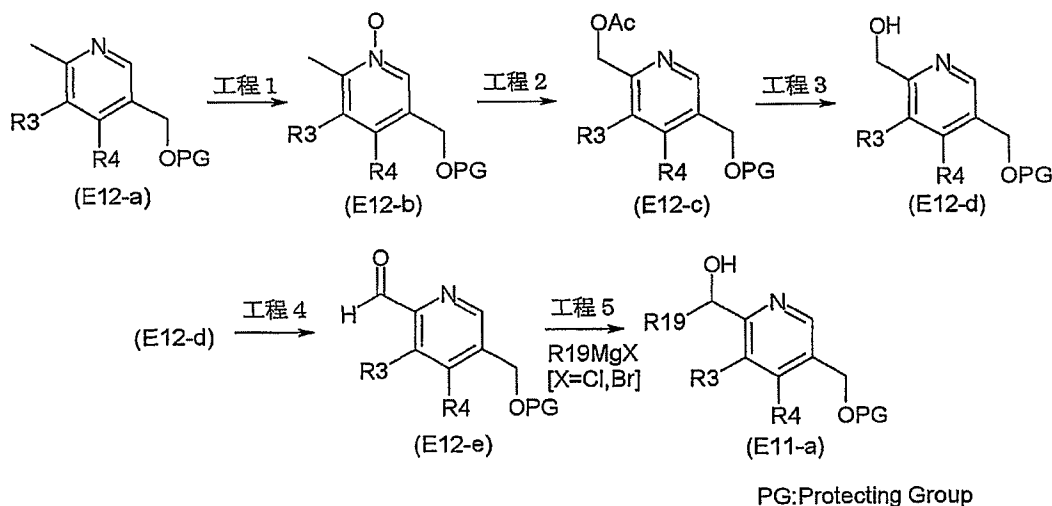
いてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。R20 は置換されていてもよいアルキル基を表す。R3 および R4 はスキーム E に記載のものと同義である。

5 工程 1 は、後述するスキーム E-12 に示す方法で合成可能な、(E12-d)あるいは(E12-f)に相当する(E11-a)の水酸基をアルキル化する方法であり、スキーム B-6 工程 3 の方法に従い(E11-b)を得ることができる。

工程 2 は、水酸基をクロル基に変換する方法である。ジクロロメタン等の溶媒中、室温で塩化チオニルを作用させ、その後塩基性条件で後処理することにより(E11-c)を得ることができる。

10 工程 3 は、還元反応によるクロル基の除去の方法である。室温、常圧でアルコール溶媒中パラジウム炭素等の金属触媒の存在化水素添加反応を行い(E11-d)を得ることができる。

(スキーム E-12)



15 本スキームは、(E11-a)の合成法である。式中 R3 および R4 はスキーム E に記載のものと同義である。R19 はスキーム E-11 に記載のものと同義である。

工程 1 は、(E12-a)のピリジン上窒素原子の酸化反応であり、スキーム E の工程 3 と同様の方法により(E12-b)を得ることができる。

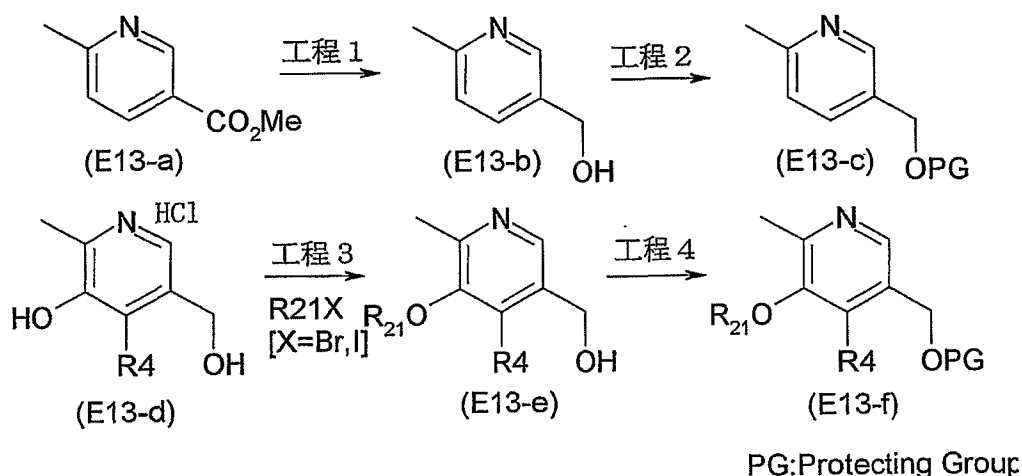
工程 2 および 3 は、転移反応を用いるメチル基への水酸基の導入反応の方法で

ある。(E12-b)を無水酢酸中、120 から 140℃で加熱することによりアセテート(E12-c)を得ることができる。引き続き、アルコール溶媒中ナトリウムメトキシイドあるいは炭酸カリウムを作用させることにより(E12-d)を得ることができる。また、(E12-d)からアルキル基の導入が可能である。

- 5 工程4は、水酸基の酸化反応でアルデヒドを得る方法である。クロロホルム溶媒中、二酸化マンガんとともに加熱還流することにより(E12-e)を得ることができる。

工程5は、アルキル化の方法である。テトラヒドロフランやジエチルエーテル等の溶媒中、グリニャール試薬を作用させ(E12-f)を得ることができる。

10 (スキーム E-13)



本スキームは、(E12-a)で表される化合物の合成法である。式中 R4 はスキーム E に記載のものと同義である。R21 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

- 15 工程1は、市販の(E13-a)の還元反応の方法であり、スキーム E-5 工程1と同様の方法に従い、(E13-b)を得ることができる。

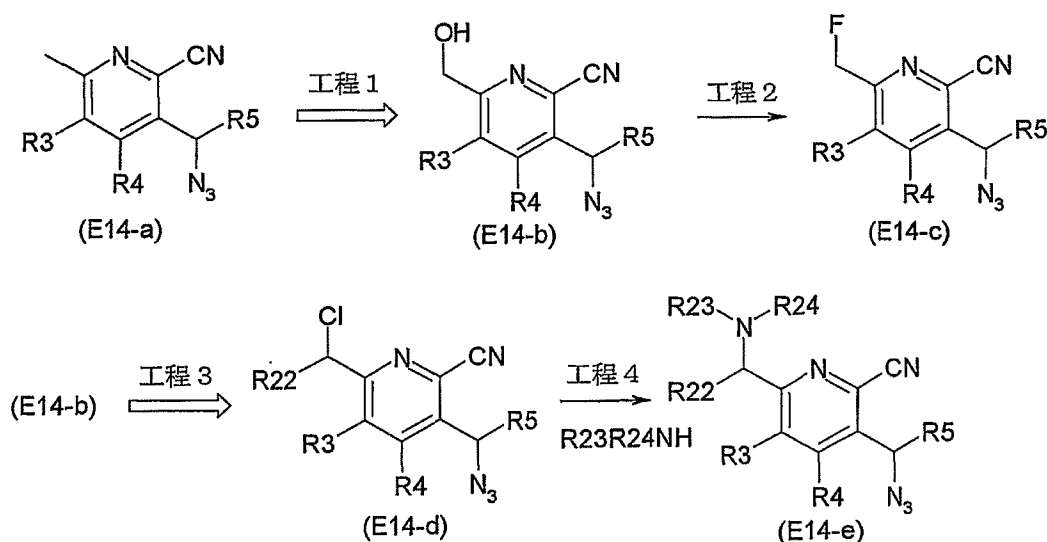
工程2は、水酸基をシリル基で保護する反応であり、スキーム E-1 工程5と同様の方法に従い、(E13-c)を得ることができる。

また、(E12-a)において R3 がアルコキシ基である場合には、以下のように合成できる。

5 工程 3 は、市販のあるいは Y. Morisawa et al., J. Med. Chem., 17, 1235 (1974) に記載の方法で合成した (E13-d) のフェノール性水酸基の選択的アルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド中、2 等量の水素化ナトリウムとともに 3 時間から 1 日室温で攪拌し、十分にフェノキシアニオンが生成した後、アルキルハライドと反応させることにより (E13-e) を得ることができる。

工程 4 は、水酸基をシリル基で保護する方法であり、スキーム E-1 工程 5 の方法に従い行うことができる。

10 (スキーム E-14)



15 本スキームは、スキーム E の (E-e) であらわされる化合物で R2 がメチル基であるものを利用し、(E14-b), (E14-c) および (E14-e) の合成法である。式中 R3 および R4 はスキーム E に記載のものと同義である。R22 はスキーム E-13 に記載の R19 と同義もしくは水素原子を表す。R23 および R24 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、メチル基への水酸基の導入方法であり、スキーム E-12 に示した方法

と同様の変換反応を利用することにより (E14-b) を得ることができる。

工程 2 は、フッ素化の方法である。ジクロロメタンや 1,2-ジクロロエタン中 -70℃ から室温までの条件で、ジエチルアミノサルファトリフルオリドを作用させることにより (E14-c) を得ることができる。

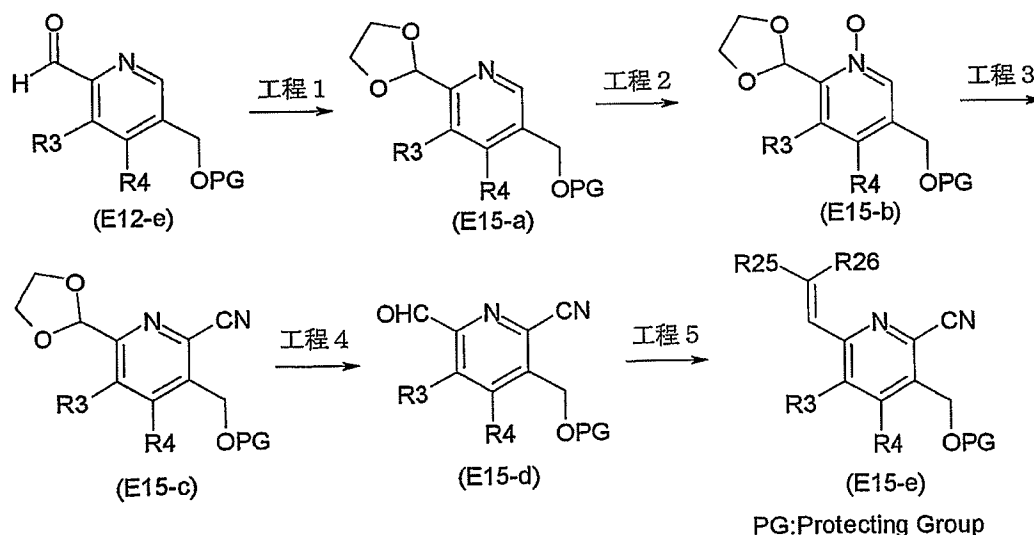
5 工程 3 および 4 には、アミノ基の導入方法を示す。

工程 3 は、アルキル基の導入とハロゲン基への変換の方法であり、スキーム E-12 および E-11 に示した (E11-c) を得る一連の方法と同様にして (E14-d) を得ることができる。

10 工程 4 は、アミノ基の導入方法である。アセトニトリル等の溶媒中炭酸ナトリウムの存在化各種アルキルアミンの塩酸塩を室温で作用させることにより (E14-e) を得ることができる。

また、スキーム E の (E-a) あるいはスキーム E-2 の (E2-b) であらわされる化合物のうち、R<sub>2</sub> が二重結合を介する置換基である場合は、スキーム E-15 および E-16 に示した方法で合成することができる。

15 (スキーム E-15)



本スキームは、(E15-e) の合成法である。式中 R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はスキーム E に記載

のものと同義である。R25 および R26 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

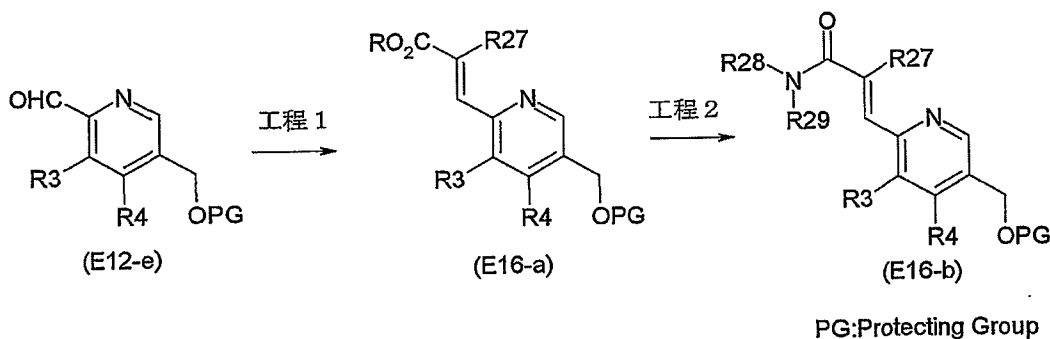
5 工程 1 は、(E12-a) のホルミル基を保護する方法である。トルエンとエチレンジクロールの混合溶媒中パラトルエンスルホン酸触媒の存在化、Dean-Stark 装置を用いて水を除去しながら加熱還流することにより (E15-a) を得ることができる。

工程 2 および 3 は、スキーム E の工程 3, 4 と同様の変換であり (E15-c) を得ることができる。

工程 4 は、ホルミル基の保護基を除去する方法である。80%酢酸水溶液中で 80℃ に加熱することにより (E15-d) を得ることができる。

10 工程 5 は、増炭反応であり、Wittig 反応あるいは Horner-Emmons 反応を行い (E15-e) を得ることができる。

(スキーム E-16)



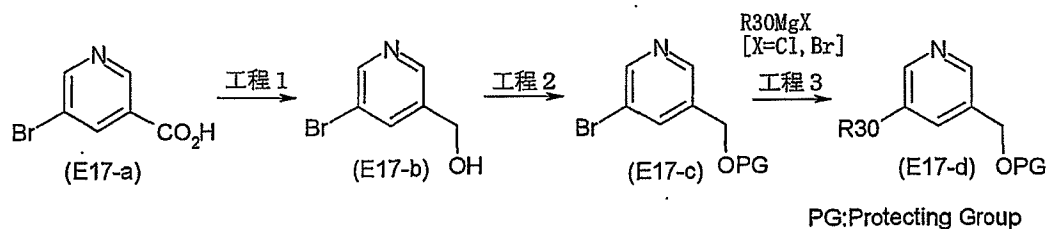
15 本スキームは、不飽和エステルおよび不飽和アミドの合成である。式中 R3 および R4 はスキーム E に記載のものと同義である。R27 は水素原子、低級アルキル基を、R28 および R29 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、増炭反応の方法であり、Wittig 反応あるいは Horner-Emmons 反応を行い (E16-a) を得ることができる。。

20 工程 2 は、エステルのアミド化の方法である。トリメチルアルミニウムの存在化、各種アミン塩酸塩を作用させることにより (E16-b) を得ることができる。

(スキーム E-17)





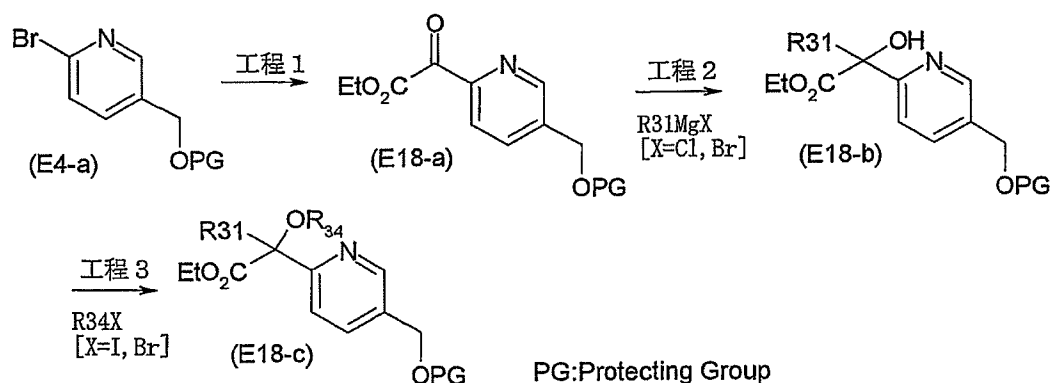
本スキームは、(E-a)であらわされる化合物のうち、R3 がアルキル基であるピリジン置換体(E17-d)の合成法である。式中 R30 は置換されていてもよいアルキル基、環状アルキル基を表す。

- 5 工程 1 は、カルボキシル基の還元の方法である。テトラヒドロフラン等の溶媒中トリエチルアミンの存在化クロロ炭酸アルキルを用いて混合酸無水物を系内に生成させ、引き続き水素化ホウ素ナトリウムにより還元することにより (E17-b) を得ることができる。

- 10 工程 2 は、水酸基をシリル基で保護する方法であり、スキーム E-1 の工程 5 と同様の方法により (E17-c) を得ることができる。

工程 3 は、ニッケル触媒を用いるアルキル化の方法であり、スキーム E-8 工程 6 に示したピリジンの  $\alpha$  位へのアルキル基導入と同様の方法により (E17-d) を得ることができる。

(スキーム E-18)



15

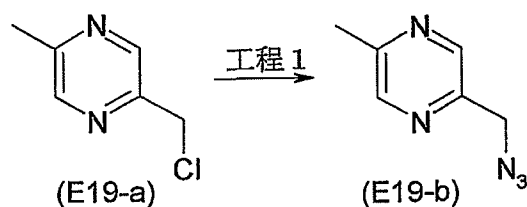
前記(E4-a)からピリジニウムメチルカルボキシレート誘導体を合成する方法である。式中 R31 および R34 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、(E4-a) のハロゲンメタル交換反応を利用する増炭反応の方法である。  
ブチルリチウムでリチオ化後、ジエチルオキサレートで処理することにより  
(E18-a) を得ることができる。

工程 2 は、グリニャール試薬を利用するアルキル基の導入反応である。

5 工程 3 は、水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-6 工程 3 の方法に従  
い (E18-c) を得ることができる。

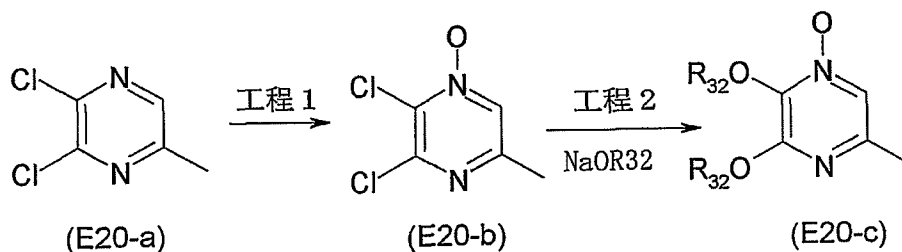
(スキーム E-19)



本スキームは、ピラジン誘導体 (E19-b) の合成法である。

10 工程 1 は、I. Iovel et. al., Oppi Briefs, 23, 188 (1991) に記載の方法で合成した  
(E19-a) のアジド化の方法であり、スキーム D 工程 4 に記載の方法に従い (E19-b)  
を得ることができる。

(スキーム E-20)

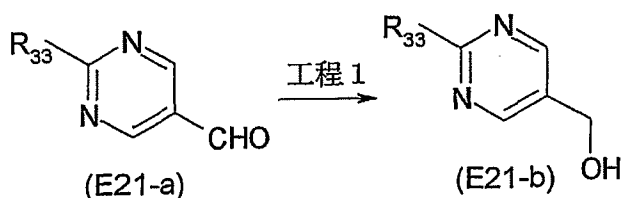


15 本スキームは、ジアルコキシ置換ピラジン誘導体 (E20-c) の合成法である。式中  
R32 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、J. Adachi et. al., J. Org. Chem., 37, 221 (1972) に記載の方法で合成し  
た (E20-a) の窒素原子を位置選択的に酸化する方法である。硫酸中、ペルオキシニ  
硫酸カリウムにより酸化を行い (E20-b) を得ることができる。

工程 2 は、ハロゲン基のアルコキシ基による置換反応の方法である。対応するアルコール溶媒中、水素化ナトリウムで調整したナトリウムアルコシドを反応させることにより (E20-c) を得ることができる。

(スキーム E-21)

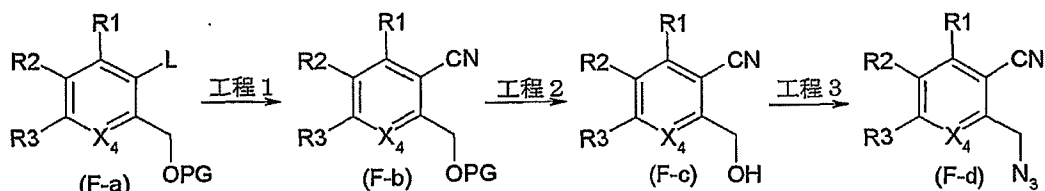


本スキームは、ピリミジン誘導体 (E21-b) の合成法である。式中 R33 は、下記の文献に記載の置換基 (アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基) を表す。

10 工程 1 は、J. T. Gupton, J. Heterocyclic Chem., 28, 1281 (1991) に記載の方法で合成したアルデヒド (E21-a) の還元反応によるアルコールの合成法である。アルコール溶媒中水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより (E21-b) を得ることができる。

<製造法 F>

(スキーム F)



L: -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> or Br or I

X<sub>4</sub>=N or CR<sub>4</sub>

PG: Protecting Group

本スキームは、(F-d) の合成法である。式中 R1 は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルコキシ基を表す。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基を表す。R3 は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルコキシ基、アルキルアミノ基を表す。R4 は水素原子、ハロゲン基、置

換されていてもよいアルコキシ基を表す。

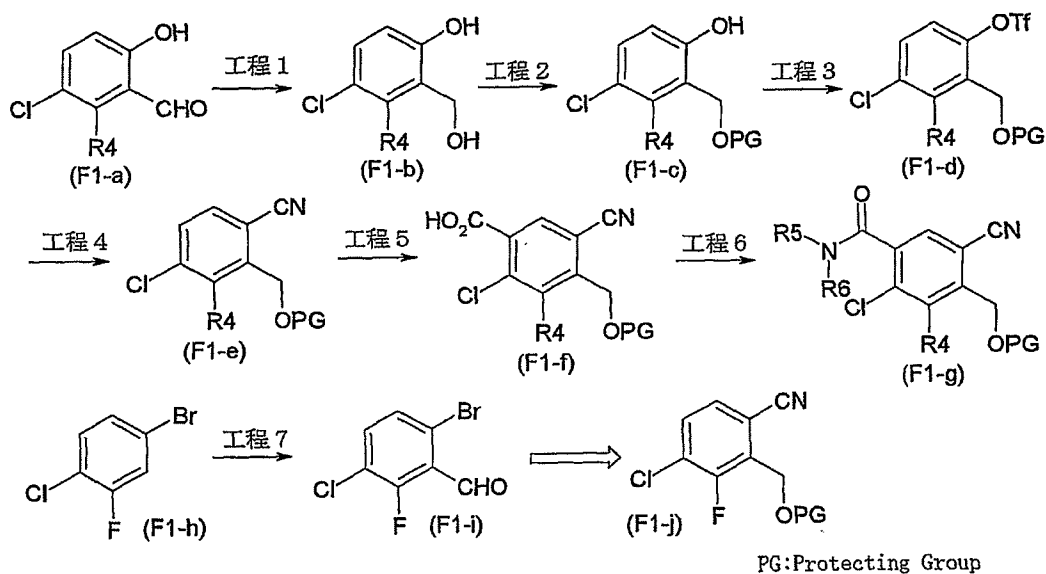
工程 1 は、ニトリル基を導入する方法である。スキーム D 工程 2 の方法に従い (F-b) を得ることができる。

5 工程 2 は、保護基であるシリル基を除去する方法であり、スキーム E 工程 1 の方法に従い (F-c) を得ることができる。

工程 3 は、アジド化の方法であり、スキーム E 工程 2 の方法に従い (F-d) を得ることができる。

また、スキーム F 中で、(F-a) から (F-c) であらわされる化合物は、例えば以下のスキーム F-1 から F-8 の方法を用いて合成することができる。

10 (スキーム F-1)



本スキームは、(F-b) において R3=Cl の場合の (F1-e), (F1-g) および (F1-j) の合成法である。式中 R4 はスキーム F に記載のものと同義を表す。R5 および R6 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

15 工程 1 は、アルデヒド (F1-a) の還元反応によりアルコールを合成する方法である。アルコールあるいはジクロロメタンの溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより (F1-b) を得ることができる。

工程 2 は、水酸基をシリル基で保護する方法であり、スキーム E-1 工程 5 と同様の方法により (F1-c) 得ることができる。

5 工程 3 は、フェノール性水酸基をトリフレートへ変換する方法である。スキーム B-3 の工程 2 と同様の方法により (F1-d) を得ることができる。さらに、(F1-d) からカルボキサミド誘導体への変換が可能である。

工程 4 は、スキーム F に示したルートに基づくニトリル化の方法である。

工程 5 は、オルソリチオ化を利用するカルボキシシル基の導入反応である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$  でリチウムジイソプロピルアミドを用いてリチオ化後、二酸化炭素を作用させることにより (F1-f) を得ることができる。

10 工程 6 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法に従い (F1-g) 得ることができる。

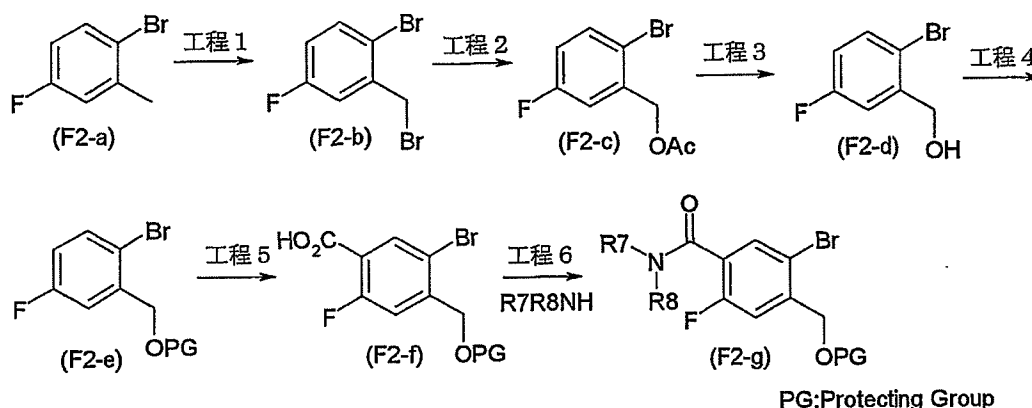
また、(F1-e) であらわされる化合物で、 $\text{R}_4=\text{F}$  の場合は市販の (F1-h) より以下のように合成できる。

15 工程 7 は、ホルミル基の導入方法であり、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$  でリチウムジイソプロピルアミドを用いてリチオ化後、N-ホルミルモルホリンを作用させることにより (F1-I) を得ることができる。

工程 8 は、スキーム F-1 (工程 3 を除く) と同様の変換方法であり、(F1-j) を得ることができる。

また、(F-a) において、 $\text{R}_3=\text{F}$  の場合上記と類似の方法で合成できる。

20 (スキーム F-2)



本スキームは、(F-a)で表される化合物のうち、(F2-e)および(F2-g)の合成法である。式中 R7 および R8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、また R7, R8 が N と一緒になって環を形成していてもよい。

- 5 工程 1 は、ラジカル反応を用いるプロモ基の導入方法であり、スキーム D の工程 3 と同様の方法により (F2-b) を得ることができる。

工程 2 および 3 は、プロモ基の水酸基への変換反応である。ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酢酸カリウムを作用させることによりアセテート (F2-c) を合成することができる。引き続き、メタノール中炭酸カリウムを用いてメタノリシスを行い (F2-d) を得ることができる。

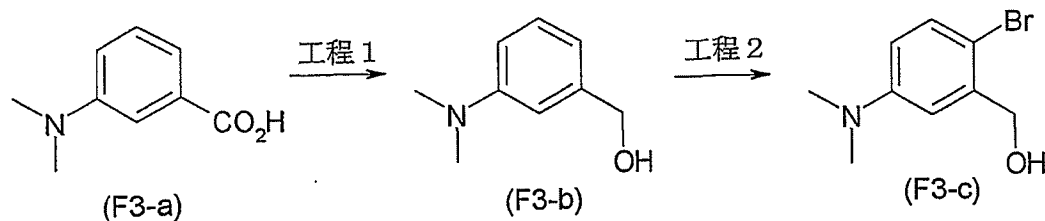
10

工程 4 は、水酸基をシリル基で保護する方法であり、スキーム E-1 工程 5 と同様の方法により (F2-e) 得ることができる。

工程 5 および 6 は、カルボキシル基の導入とアミド化の方法であり、上記スキーム F-1 工程 5 および 6 と同様の方法により (F2-g) を得ることができる。

15

(スキーム F-3)

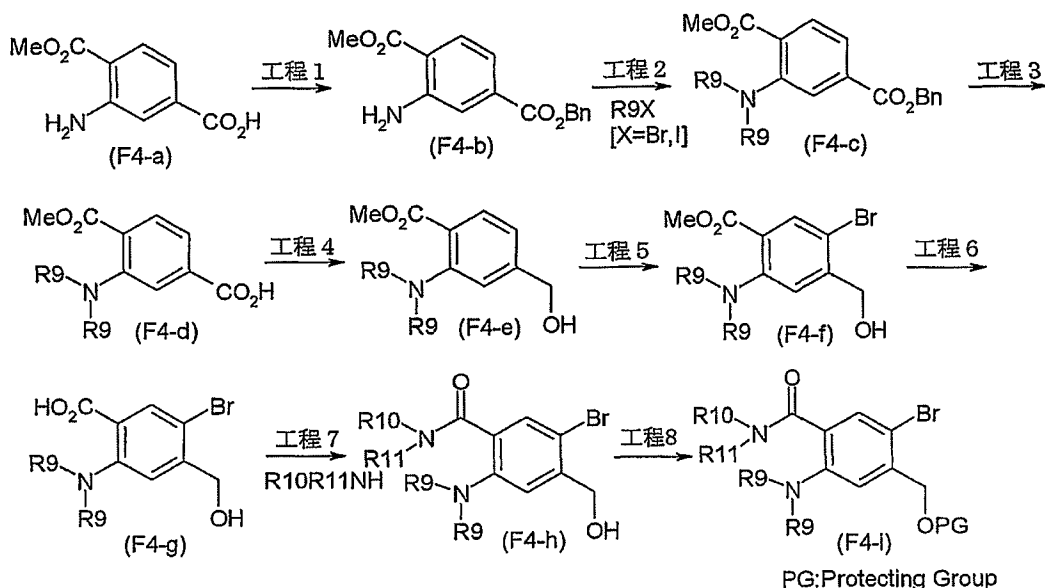


本スキームは、(F3-c)の合成法である。

工程 1 は、カルボキシル基の還元の方法であり、スキーム E-17 工程 1 と同様の方法により (F3-b) を得ることができる。

工程 2 は、位置選択的ブロモ化である。ジクロロメタンとアルコールの混合溶媒中、室温で炭酸カルシウムの存在化にベンジルトリメチルアンモニウムトリブ  
5 ロマイドを作用させることにより (F3-c) を得ることができる。

(スキーム F-4)



本スキームは、(F4-h) の合成法である。式中 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> および R<sub>11</sub> は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

10 工程 1 は、(F4-a) のベンジルエステル化の方法である。ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在化、室温でベンジルブロマイドを反応させることにより (F4-b) を得ることができる。

工程 2 は、アミノ基のジアルキル化である。ジメチルホルムアミド中炭酸カリウムの存在下アルキルハライドを作用させる方法、あるいは R<sub>9</sub> がメチル基の場合、  
15 ギ酸溶媒中、加熱還流下ホルマリンを作用させる方法により (F4-c) を得ることができる。

工程 3 は、脱ベンジル化の方法である。テトラヒドロフラン中に水酸化パラジ

ウム炭素の存在化、水素添加することにより (F4-d) を得ることができる。

工程 4 および工程 5 は、スキーム F-3 と同様の方法により (F4-f) を得ることができる。ただし工程 4 は  $-40 \sim -20^{\circ}\text{C}$  で反応を行う。

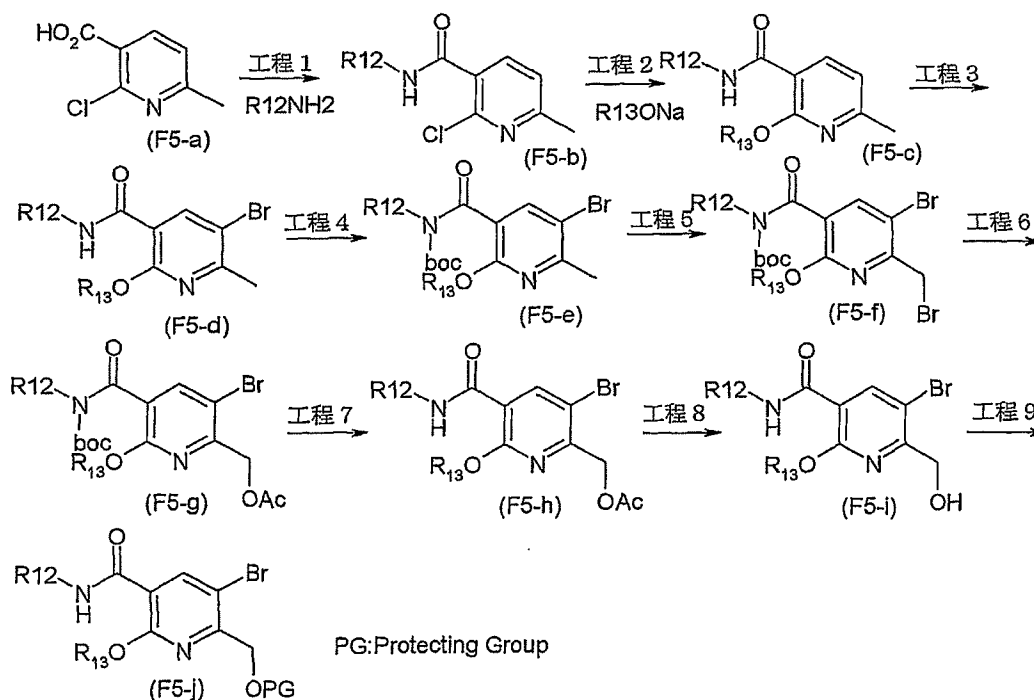
5 工程 6 は、エステルの加水分解の方法である。テトラヒドロフランおよびアルコールの混合溶媒中 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液を加熱還流下作用させると (F4-g) を得ることができる。

工程 7 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法に従い (F4-h) 得ることができるが、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いる方法が望ましい。

10 工程 8 は、水酸基をシリル基で保護する方法であり、スキーム E-1 の工程 5 と同様の方法により (F4-i) を得ることができる。

また (F-a) において X4 が窒素原子であるピリジン誘導体は、スキーム F-5 に示す方法により合成できる。

(スキーム F-5)





本スキームは、ピリジン誘導体(F5-j)の合成法である。式中 R12 は置換されていてもよいアルキル基、R13 は低級アルキル基を表す。

工程 1 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法に従い(F5-b)得ることができる。

- 5 工程 2 は、ピリジン 2 位のハロゲノ基の置換反応の方法である。対応するアルコール溶媒中で水素化ナトリウムによりナトリウムアルコキサイドを発生させることにより(F5-c)を得ることができる。

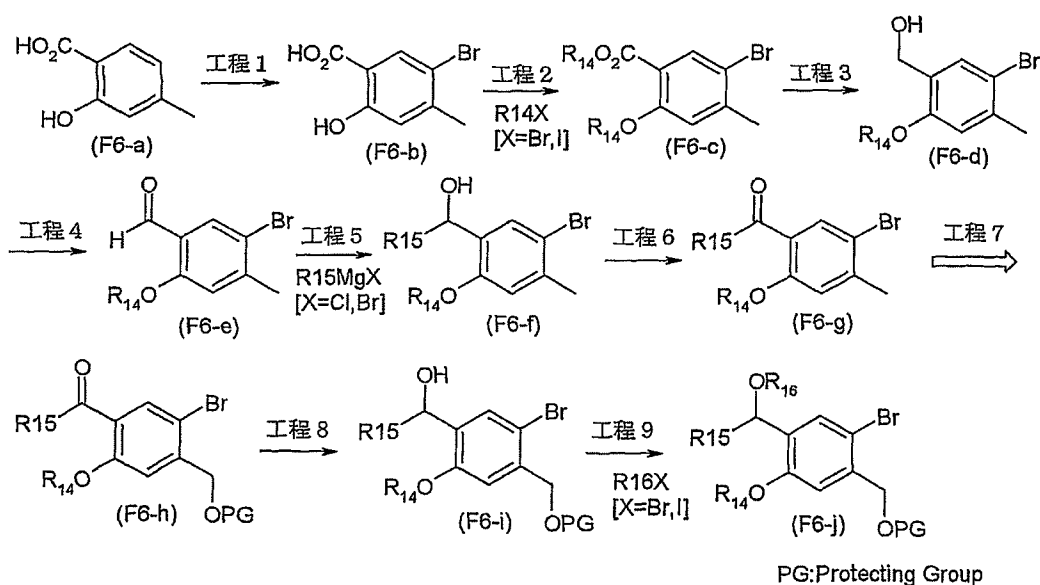
工程 3 は、ブロモ化の方法であり、スキーム B-1 の工程 2 と同様の方法により(F5-d)を得ることができる。

- 10 工程 4 は、アミドを第 3 ブチルオキシカルボニル基で保護する反応であり、スキーム E-10 と同様の方法により(F5-e)得ることができる。

工程 5 から 9 は、上記スキーム F-2 の化合物(F2-a)から(F2-f)の合成する場合と同様の変換方法により行うことができるが、工程 7 においてアミドの保護基である第 3 ブチルオキシカルボニル基を除去する工程を加える。この条件は、ジクロロメタンで希釈したトリフルオロ酢酸とともに室温で反応させる。

15

(スキーム F-6)



本スキームは、アルコキシアルキル (F6-j) あるいはアルキルケトン誘導体 (F6-h) の合成法である。式中 R14, R15 および R16 は、置換されていてもよいアルキル基を表す。

5 工程 1 は、位置選択的ブロモ化の方法であり、アルコールあるいはアセトニトリル溶媒中臭素を作用させることにより (F6-b) を合成できる。

工程 2 は、エステル化およびエーテル化を一工程で行う方法である。ジメチルホルムアミド等の溶媒中炭酸カリウムの存在化アルキルハライドを作用させることにより (F6-c) を得ることができる。

10 工程 3 は、エステルの還元反応によりアルコールを合成する方法であり、スキーム B-13 工程 1 と同様の方法により (F6-d) を得ることができる。

工程 4 は、酸化反応によりアルデヒドを合成する方法であり、Swern 酸化を用いることにより (F6-e) を得ることができる。

15 工程 5 は、アルキル基の導入反応である。テトラヒドロフランやジエチルエーテル等の溶媒中グリニャール試薬を作用させることにより (F6-f) を得ることができる。

工程 6 は、酸化反応によりケトンを合成する方法であり、Swern 酸化を用いることにより (F6-g) を得ることができる。

20 工程 7 は、上記スキーム F-2 の化合物 (F2-a) から (F2-e) に至る同様の変換方法により (F6-h) を得ることができる。また、(F6-h) よりアルコキシアルキル基を持つ (F6-j) への変換が可能である。

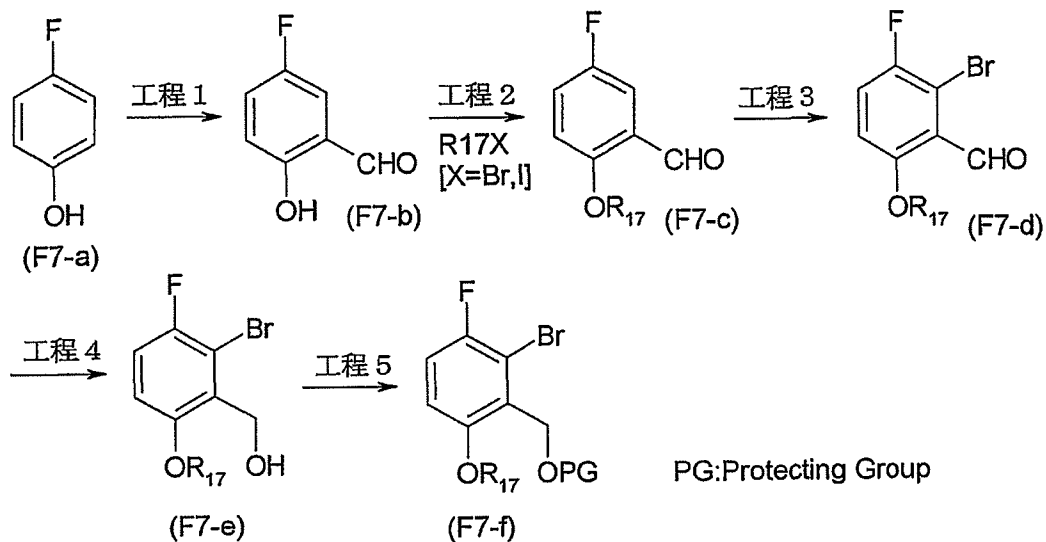
工程 8 は、還元反応の方法であり、スキーム B-13 工程 1 と同様の方法により (F6-I) を得ることができる。

工程 9 は、水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-6 工程 3 の方法に従い (F6-j) を得ることができる。

25 また、(F-a) であらわされる化合物のうち R4 あるいは R1 がアルコキシ基である (F7-f) および (F8-b) はそれぞれスキーム F-7 および F-8 に示す方法により合成で

きる。

(スキーム F-7)



本スキームは、(F7-f)の合成法である。式中 R17 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、水酸基オルソ位へホルミル基を導入する方法である。トリフルオロ酢酸中でテトラメチレンテトラミンを作用させた後、硫酸水溶液を用いる酸加水分解を行い (F7-b) を得ることができる。

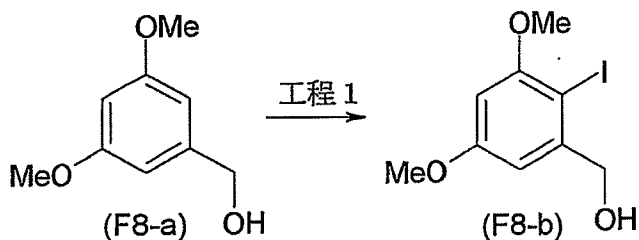
工程 2 は、水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程 1 と同様の方法に従い (F7-c) を得ることができる。

工程 3 は、プロモ化の方法であり、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミンの存在下、ブチルリチウムを用いてリチオ化後、1,2-ジブロモテトラフルオロエタンを作用させ (F7-d) を得ることができる。

工程 4 は、ホルミル基の還元反応であり、前述と同様に水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うことができる。

工程 5 は、水酸基を保護する方法であり、スキーム E-1 工程 5 と同様の方法により (F7-f) 得ることができる。

(スキーム F-8)

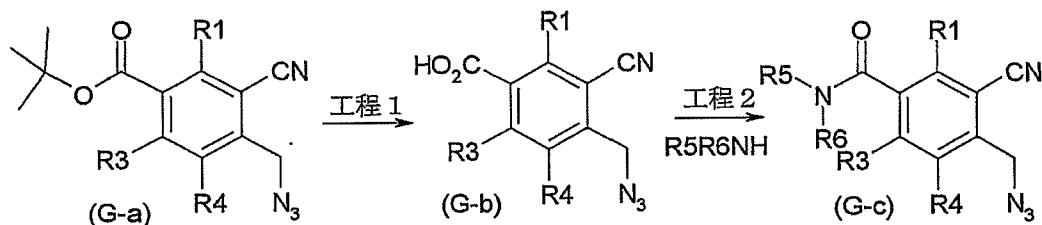


本スキームは、(F8-b)の合成法である。工程 1 は、位置選択的ヨウ素化の方法である。クロロホルム中トリフルオロ酢酸水銀の存在下、室温でヨウ素を作用させることにより (F8-b)を得ることができる。ここで、(F8-b)は水酸基の保護を行うことなく、スキーム F の工程 1 および工程 3 に示す反応を行い (F-d)であらわされる化合物を合成することができる。

特にカルボキシアミド誘導体の合成は製造法 G および製造法 H に示した方法により可能である。

## &lt;製造法 G&gt;

(スキーム G)



本スキームは、カルボキシアミド (G-c)の合成法である。式中 R1 は水素原子、置換されていてもよいアルコキシ基を、R3 は置換されていてもよいアルコキシ基を表す。R4 は水素原子、ハロゲン基を、R5 および R6 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。

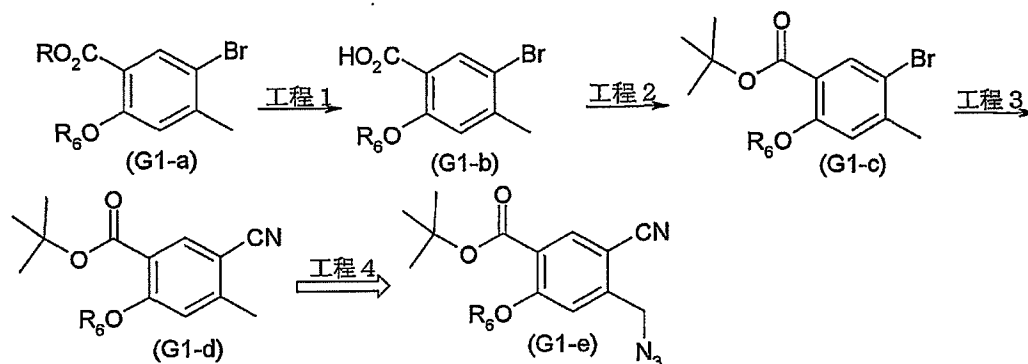
工程 1 は、第三ブチル基を除去する反応である。ジクロロメタン等の有機溶媒にて希釈したトリフルオロ酢酸に溶解し室温で反応させることにより (G-b)を得ることができる。

工程 2 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法に従い

(G-c)を得ることができる。

ここで(G-a)であらわされる化合物は、スキーム G-1 から G-3 に示す方法により合成することができる。また、(G-a)であらわされる化合物自身は、スキーム C において示した方法で(A1-c)であらわされる化合物に変換することも可能である。

# 5 (スキーム G-1)



本スキームは、(G1-e)の合成法である。式中 R6 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

10 工程 1 は、スキーム F-6 に示した方法で合成できる (G1-a) のエステルの加水分解である。アルコール溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム水溶液等を作

用させることにより (G1-b)を得ることができる。

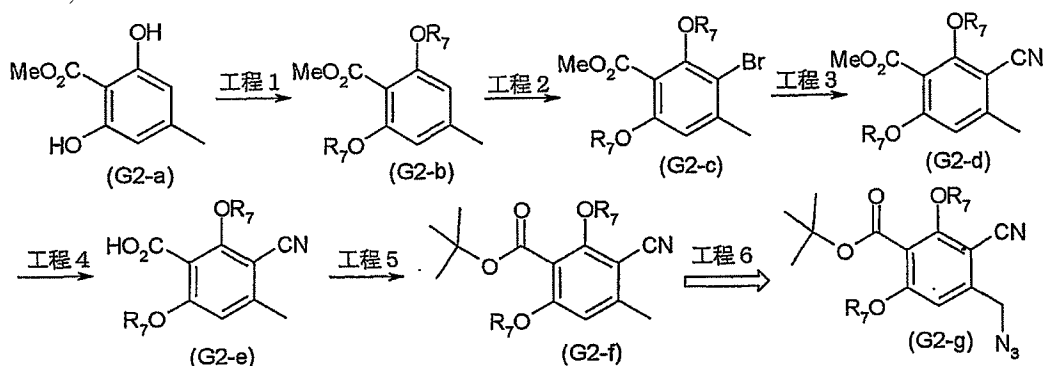
工程 2 は、第三ブチルエステル化である。第三ブチルアルコール中、ジメチルアミノピリジンの存在化にジ第三ブチルジカーボネートを作用させる方法。あるいは、ベンゼンやトルエン等の溶媒中ジメチルホルムアミド第三ブチルアセター

15 ールとともに加熱する方法により (G1-c)を得ることができる。

工程 3 は、ニトリル化の方法であり、スキーム D 工程 2 と同様の方法により (G1-d)を得ることができる。

工程 4 は、スキーム D において工程 3 および 4 と同様の変換方法により行うことができ (G1-e)を得ることができる。

# 20 (スキーム G-2)



本スキームは、ジアルコキシ誘導体 (G2-g) の合成法である。式中 R7 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

5 工程 1 は、水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程 1 と同様の方法により (G2-b) を得ることができる。

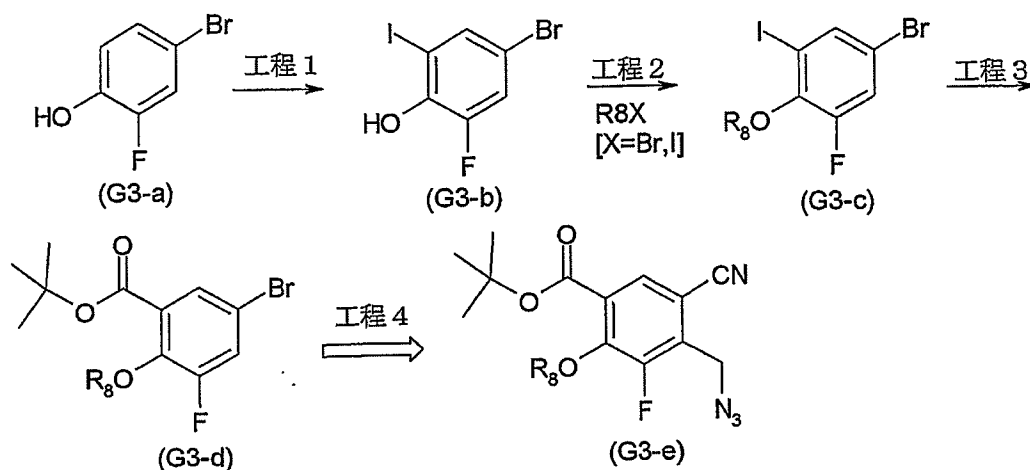
工程 2 および 3 は、スキーム D 工程 2、3 と同様の変換方法により行うことができ (G2-d) を得ることができる。

工程 4 は、エステルの加水分解の方法であり、アルコール溶媒中水酸化リチウム水溶液を作用させることにより (G2-e) を得ることができる。

10 工程 5 は、第三ブチルエステル化であり、スキーム G1 工程 2 と同様の方法により (G2-f) を得ることができる。

工程 6 は、スキーム D において工程 3 および 4 と同様の変換方法により行うことができ (G2-g) を得ることができる。

(スキーム G-3)



本スキームは、フッ素原子を有する (G3-e) の合成法である。式中 R8 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

5 工程 1 は、位置選択的ヨウ素化の方法である。ジメチルホルムアミド中室温で N-ヨードコハク酸イミドを作用させることにより (G3-b) を得ることができる。

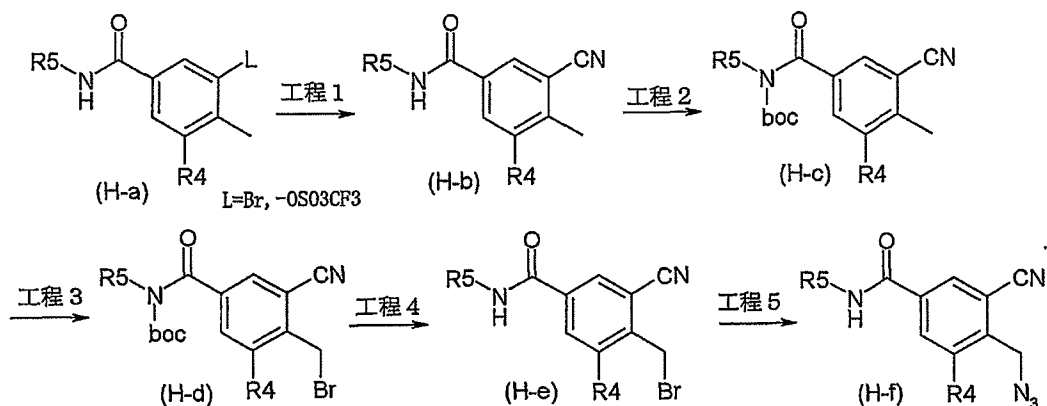
工程 2 は、水酸基のアルキル化の方法であり、スキーム B-1 工程 1 と同様の方法により (G3-c) を得ることができる。

10 工程 3 は、ヨウ素-メタル交換反応を利用する第 3 ブトキシカルボニル基の導入反応の方法である。Knochel et. al., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 37, P1701 (1998) に記載の方法に従いマグネシウム試薬に変換後、ジ第 3 ブチルジカーボネートを作用させることにより (G3-d) を得ることができる。

工程 4 に示した変換は、スキーム F-1 に示した一連の変換方法により行うことができ (G3-e) を得ることができる。

<製造法 H>

15 (スキーム H)



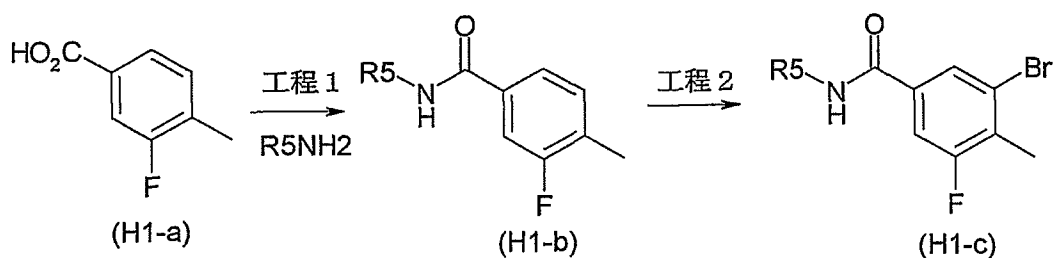
本スキームは、カルボキシアミド誘導体(H-f)の合成法である。式中 R4 はハロゲノ基、置換されていてもよいアルコキシ基、R5 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

- 5 この方法のうち、工程 1, 3, 5 は、スキーム C-1 で示した工程 2, 3, 4 と同様の方法により行うことができ、途中アミドの保護(工程 2)と脱保護(工程 4)が加わることにより(H-f)を得ることができる。アミドの保護と脱保護については、スキーム F-5 に記載の方法により行うことができる。

スキーム H 中の各化合物は、以下にスキーム H-1 および H-2 に示す方法により合成できる。

10

(スキーム H-1)



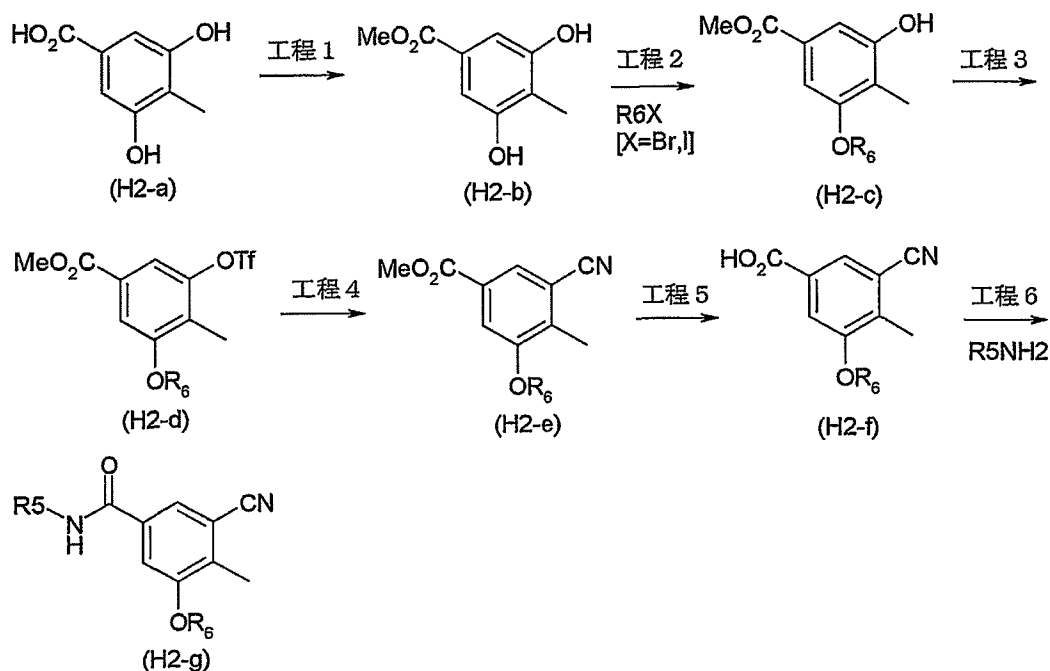
本スキームは、フッ素原子を有する(H1-c)の合成法である。式中 R5 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

- 15 工程 1 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法に従い(H1-b)を得ることができる。



工程 2 は、位置選択的ブロモ化の方法であり、スキーム B-10 工 1 と同様の方法に従い(H1-c)を得ることができる。

(スキーム H-2)



5      本スキームは、アルコキシを有する(H2-g)の合成法である。式中 R6 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は、エステル化の方法である。触媒量の濃硫酸の存在化メタノール中加熱還流することにより(H2-b)を得ることができる。

10      工程 2 は、モノアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド中、5 規定水酸化ナトリウム水溶液の存在下アルキルハライドを作用させることにより(H2-c)を得ることができる。

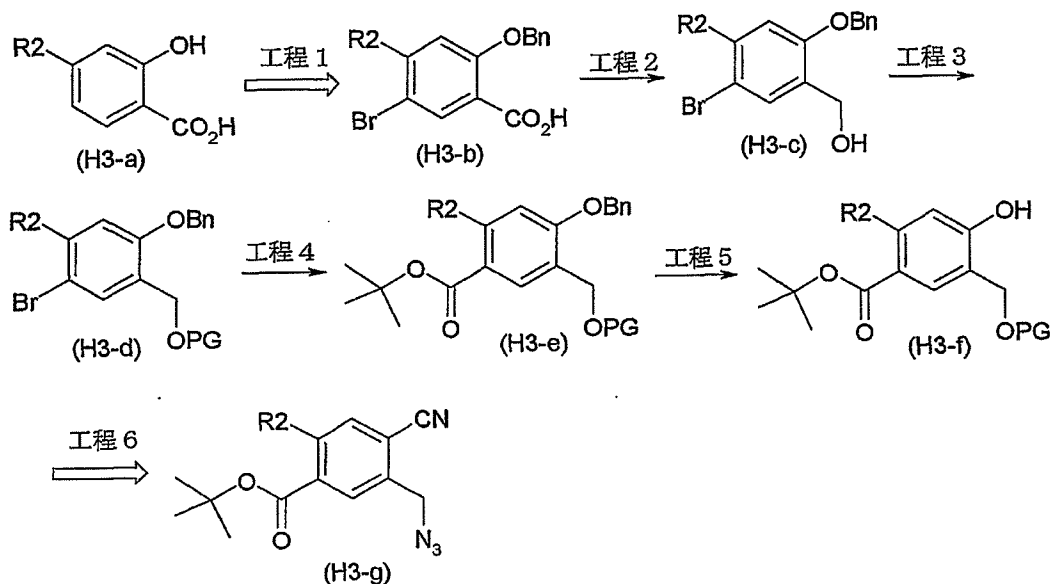
工程 3, 4 は、トリフレートを経由するニトリル化の方法であり、スキーム F-1 に示した方法を用い(H2-e)を得ることができる。

15      工程 5 は、エステルの加水分解の方法であり、アルコール溶媒あるいはテトラヒドロフランとアルコールの混合溶媒中水酸化ナトリウム水溶液を反応させ(H2-f)を得ることができる。

工程 6 は、アミド化の方法であり、スキーム B-10 工程 4 と同様の方法に従い (H2-g) を得ることができる。

### <製造法 H-3>

(スキーム H-3)



5

本スキームは、(C-a)であらわされる化合物で、R3 がカルボキシアミドである誘導体の合成法である。式中 R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基を表す。

工程 1 は、入手容易なサリチル酸誘導体 (H3-a) から (H3-b) への変換の方法であり、スキーム G-1 の化合物 (G1-b) [R6=benzyl] の合成の際と同様の方法により行うことができる。

10

工程 2 は、カルボキシル基の還元によるアルコールの合成法であり、スキーム E-4 工程 2 と同様の方法に従い (H3-c) を得ることができる。

15

工程 3 は、水酸基を保護する方法であり、スキーム E-1 工程 5 と同様の方法により (H3-d) を得ることができる。

工程 4 は、ハロゲン-メタル交換反応を用いる、第 3 ブトキシカルボニル基の導入反応の方法である。ブチルリチウムでリチオ化後、ジ第 3 ブチルジカーボネー

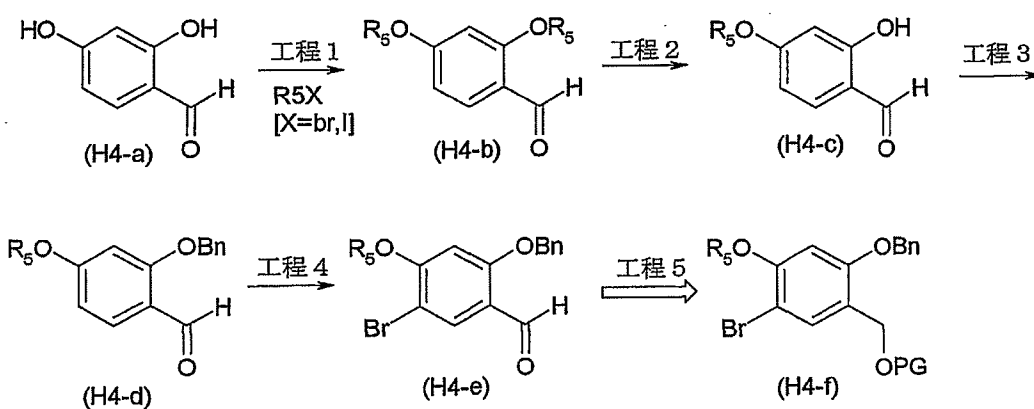
トを作用させることにより (H3-e) を得ることができる。

工程 5 は、ベンジル保護基を除去する方法である。パラジウム炭素の存在化水素添加反応を行い (H3-f) を得ることができる。

5 工程 6 に示した変換は、製造法 F 中に記載の一連の反応と同様の変換方法により (H3-g) を得ることができる。

また、(H3-g) のアミド誘導体への変換は、製造法 G に示した方法と同様にして行うことができる。ここで、中間体である (H3-g) であらわされる化合物は、そのもの自身がスキーム C において示した方法で (A1-a) であらわされる化合物への変換も可能である。

10 (スキーム H-4)



本スキームは、(H3-d) であらわされる化合物で R2 がアルコキシ基である (H4-f) の合成法である。式中 R5 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

15 工程 1 は、二つの水酸基のアルキル化の方法であり、(ここで、R5 はベンジル基以外の低級アルキル基を示す) スキーム B-1 工程 1 と同様の方法により (H4-b) を得ることができる。

工程 2 は、位置選択的脱アルキル化の方法である。ジクロロメタン等の溶媒中 2 等量の塩化アルミニウムを氷冷から室温で作用させることにより (H4-c) を得ることができる。

20 工程 3 は、水酸基の保護基としてベンジル基を導入する方法である。ジメチル

ホルムアミド中炭酸カリウムの存在化にベンジルプロマイドを作用させることにより (H4-e) を得ることができる。

工程 4 は、位置選択的ブロモ化の方法であり、位置選択的ブロモ化の方法であり、アルコールあるいはアセトニトリル溶媒中臭素を作用させることにより (H4-e) を合成できる。

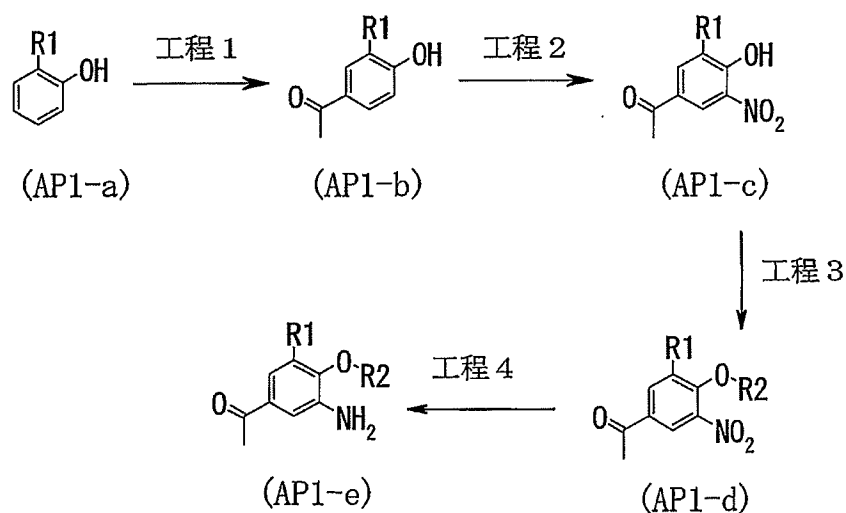
工程 5 の変換は、スキーム F-1 工程 1, 2 と同様の方法を行い (H4-f) を得ることができる。

以下からは、製造法 A のスキーム A-4 で使用する出発原料の一般的合成法を述べていく。

#### 10 <製造法 AP>

アミノフェノール誘導体合成の共通原料となる中間体 (AP1-c), (AP1-d), (AP1-e), (AP2-b), (AP2-c) および (AP2-d) を合成する方法である。

(スキーム AP-1)



15 本スキームは、(AP1-a) から (AP1-e) を合成する方法である。式中 R1 は水素および置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。R2 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

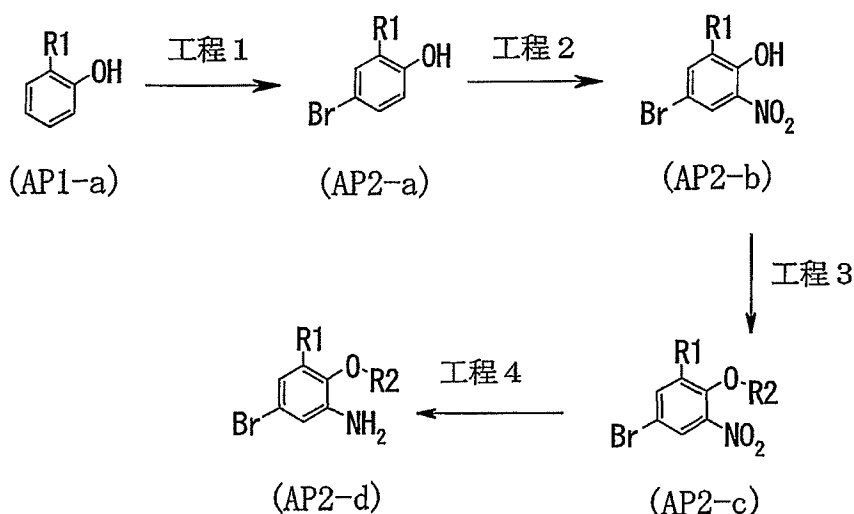
工程1は、フリーデルクラフトアシル化の工程である。(AP1-a)をジクロロメタンおよびトルエン等の溶媒中、塩化アルミニウム、塩化亜鉛および塩化第二スズ等のルイス酸存在下、アセチルクロリドと-70℃から室温で反応させることにより(AP1-b)を得ることができる。

- 5 工程2は、ニトロ化の工程である。トルエン、ヘキサン、エーテルおよび無水酢酸等の溶媒中、発煙硝酸あるいは濃硝酸と反応させることにより(AP1-c)を得ることができる。または、硝酸ナトリウムと塩酸から硝酸を発生させて反応させることもできる。

- 10 工程3は、(AP1-c)の水酸基に種々の構造の置換基 R2 を導入する工程である。ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはアセトン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリアルキルアミン、ピリジン誘導体および水素化ナトリウム等の塩基存在下、種々のハライド、メシレートおよびトシレートを反応させて(AP1-d)を得ることができる。式中 R2 は製造法 M0 の工程1で定義した R6 と同義である。

- 15 工程4は、ニトロ基の還元工程である。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノールおよびエタノール等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下、水素雰囲気下で反応させ(AP1-e)を得ることができる。あるいは、含水メタノールや含水エタノール等の溶媒中、塩化アンモニウム存在下、溶媒の還流温度で鉄を加えて反応させる方法によっても(AP1-e)を得ることができる。

- 20 (スキーム AP-2)



本スキームは、(AP1-a)から(AP2-d)を合成する方法である。式中 R1 は水素原子および置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。

5      工程 1 は、フェノール性水酸基のパラ位をブロム化する工程である。メタノール、エタノールおよびクロロホルム等の溶媒中、臭素と反応させる。あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、N-ブロモスクシンイミドと作用させることにより (AP2-a)を得ることができる。

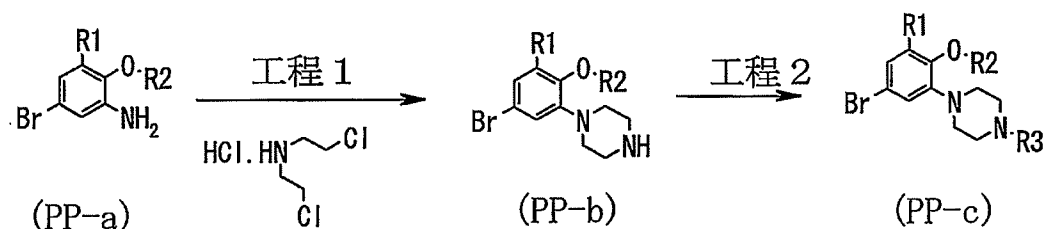
10      工程 2 は、ニトロ化の工程である。トルエン、ヘキサン、エーテルおよび無水酢酸等の溶媒中、発煙硝酸あるいは濃硝酸と反応させることにより (AP2-b)を得ることができる。または、硝酸ナトリウムと塩酸から硝酸を発生させて反応させることもできる。

15      工程 3 は、(AP2-b)の水酸基に種々の構造の置換基 R2 を導入する工程である。ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはアセトン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリアルキルアミン、ピリジン誘導体および水素化ナトリウム等の塩基存在下、種々のハライド、メシレートおよびトシレートを反応させて (AP2-c)を得ることができる。式中 R2 は製造法 M0 の工程 1 で定義した R6 と同義である。

工程 4 は、ニトロ基の還元工程である。含水メタノールや含水エタノール等の溶媒中、塩化アンモニウム存在下、溶媒の還流温度で鉄を加えて反応させる方法によっても (AP2-d) を得ることができる。

- 5 以下の製造法 PP から製造法 BOL に、製造法 AP で合成した化合物を原料とした各種アミノフェノール誘導体の一般的製造法を示す。

<製造法 PP>



製造法 PP は、ピペラジン誘導体の一般的合成法である。

- 10 工程 1 は化合物 (PP-a) のアミノ基をビスクロロエチルアミン塩酸塩で処理してピペラジン環を形成する工程である。好ましくは、化合物 (PP-a) にビスクロロエチルアミン塩酸塩を 1, 2-ジクロロベンゼン中加熱還流下で作用させ、発生する塩酸ガスを除去しながら反応を行い (PP-b) を得る。

- 15 式中 R1 は水素原子および置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルアミノ基等を表す。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基等を表す。

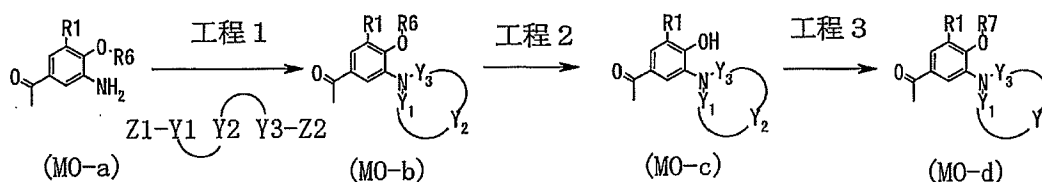
なお、製造法 PP の式中を通してピペラジンに限定され記されているが、特にこれに限定されるものではなく窒素原子を複数含む 5~8 員環の環形成も含まれるものとする。

- 20 工程 2 は化合物 (PP-b) のピペラジンの 2 級アミンの部位に置換基 R3 を導入する工程である。化合物 (PP-b) にジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の適切な溶媒中、炭酸カリウムおよび炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、またはトリアルキルアミン、ピリジン誘導体等の有機塩基存在下で試薬 R3-X1 (X1 はハロゲン)

- を反応させ R3 の導入された化合物 (PP-c) を得ることができる。試薬 R3-X1 の R3 は置換されていてもよいアルキル、末端または分枝上にシアノ基を有する置換されていてもよいアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたカルボン酸を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換された水酸基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたアミノ基を有するアルキル、各種置換されていてもよいスルフォニル、各種置換されていてもよいアシル、各種置換されていてもよいカルバモイル等を意味する。また、化合物 (PP-b) に置換基 R3 を導入する試薬として、上記 R3-X1 以外にも、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート、各種置換されていてもよいイソシアナートがある。また、各種置換されていてもよいアルデヒドまたはケトンと、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用い、化合物 (PP-b) を還元アミノ化反応に付し置換基 R3 を導入することもできる。

本製造法で得られた化合物 (PP-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

#### 15 <製造法 M0>



製造法 M0 は、含ヘテロ環状アミノ基誘導体の一般的製造法をである。

工程 1 は化合物 (M0-a) のアミノ基を Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 で表される試薬で処理して窒素原子を含む環を形成する工程である。

- 20 化合物 (M0-a) をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランおよびジクロロメタン等の適切な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸セシウム等の無機塩基、またはトリアルキルアミン、ピリジン誘導体等の有機塩基存在下で試薬 Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 を反応させることにより、化合物 (M0-b) を得ることがで



きる。

- ここで Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 中の Z1 および Z2 は、ハロゲンおよびスルフォネート等の脱離基を意味する。Y1 および Y3 は、アルキルやアルコキシ等で任意に置換されていてもよいメチレン、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、アミドを意味する。
- 5 -Y2-で表される部分で主鎖を形成する元素は、炭素、酸素、窒素および硫黄があげられ、この主鎖の長さは特に限定されない。さらに-Y2-の主鎖を形成する上記元素上からは可能ならば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルコキシアルキル、置換されていてもよいヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、カルボニル、保護または置換されて
- 10 いてもよいカルボキシル、保護または置換されていてもよいカルボキシルアルキル、保護または置換されていてもよいアミン、保護または置換されていてもよいアミノアルキル等が置換基として存在してもよい。またさらに-Y2-の主鎖上にオキシ基が存在し主鎖上の炭素原子や硫黄原子と一緒にあって、カルボニル、スルフォニル、スルフィニルを形成していてもよい。
- 15 式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 中で記載した R1 と同義である。式中 R6 は、置換されていてもよいアルキル、水酸基の保護基たとえばメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基およびトリアルキルシリル基等、さらに、末端または分枝上にシアノ基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたカルボン酸を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたカルボン酸を有するアリールアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換された水酸基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換された水酸基を有するアリールアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたアミノ基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたアミノ基を有するアリールアルキル、各種置換されていてもよいスルフォニル、各種置換されていてもよいアシル、各種置換されていてもよいカルバモイル等を意味する。
- 20 25

工程 2 は化合物 (M0-b) の R6 がフェノール性水酸基の保護基となっている場合

の脱保護の工程である。たとえば R6 がメトキシメチル基であった場合、化合物 (M0-b) を 5 規定塩酸—アセトンまたは 10%過塩素酸水—テトラヒドロフラン等の酸性混合溶媒で処理し、化合物 (M0-c) を得ることができる。

5 工程 3 は化合物 (M0-c) のフェノール性水酸基に新たに置換基 R7 を導入する工程である。

R7 は本製造法 M0 の工程 1 で定義した R6 と同義である。

以下に述べる試薬 R7-X2 の X2 がハロゲンおよびスルホネート等の脱離基の場合、以下のようにして化合物 (M0-d) を合成することができる。化合物 (M0-c) をジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジクロロメタン等の適切な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸セシウム等の無機塩基存在下、またはトリアルキルアミン、ピリジン誘導体等の有機塩基存在下あるいは水素化ナトリウム存在下で試薬 R7-X2 を反応させることにより、化合物 (M0-d) を得ることができる。

10 また化合物 (M0-d) の R7 がメチル基となる場合は、化合物 (M0-c) にジエチルエーテル中にジアゾメタンを作用させるか、アセトニトリル—ジイソプロピルエチルアミン—メタノール中にトリメチルシリルジアゾメタンを作用させることにより高収率に (M0-d) を得ることができる。

さらに試薬 R7-X2 の X2 が水酸基である場合には、テトラヒドロフランおよびトルエン等の適切な溶媒中、化合物 (M0-c) と試薬 R7-X2 を公知の光延反応させることにより化合物 (M0-d) を得ることもできる。

20 本製造法 M0 において、R6 および R7 はその導入後の適切な段階で当該研究者が容易に予想のつく方法により、定義されていない構造へと変換を受ける場合があるものとする。また、工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分も同様に、定義されていない構造へと変換を受ける場合があるものとする。

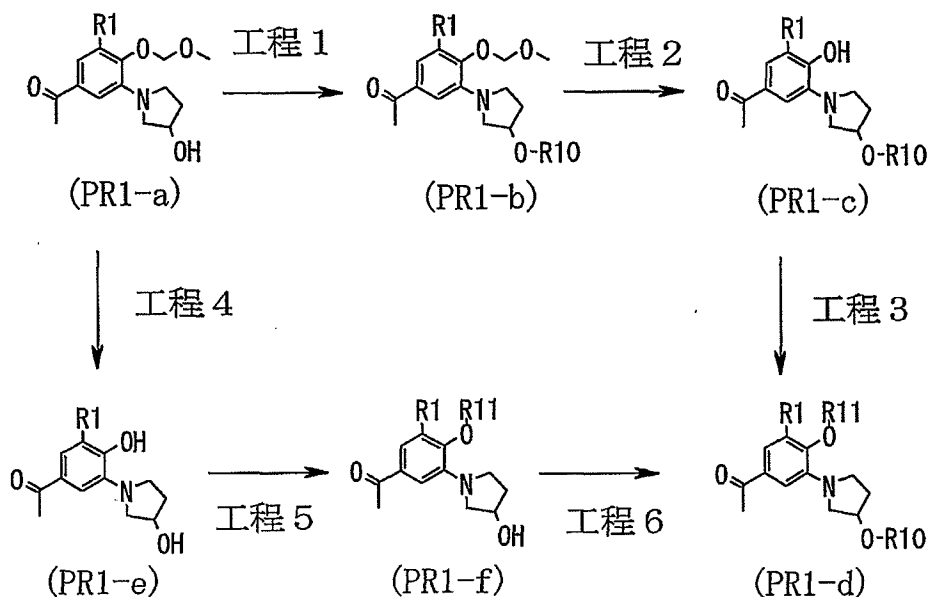
25 (-N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分の変換は後述するいくつかの製造法例に記載されている)。

本製造法で得られた化合物(M0-b)、(M0-c)および(M0-d)は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 PR>

製造法 PR は、ピロリジン誘導体の一般的合成法である。

5 (スキーム PR-1)



スキーム PR-1 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N)の部分にさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R10 および R11 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。また、式中では化合物(PR1-a)および(PR1-b)のフェノール性水酸基の保護基をメトキシメチル基に限定して記載しているが必ずしもこれに限定されるものではない。

工程 1 は化合物(PR1-a)の水酸基に置換基 R10 を導入する工程である。反応は、適切なアルカリ性含水有機溶媒中、相関移動触媒の存在下、試薬 R10-X3 を用いて行う。望ましくは、50%水酸化ナトリウム水溶液とトルエンの混合溶媒中、テトラブチルアンモニウムブロミドの存在下に、試薬 R10-X3 を化合物(PR1-a)に反応さ

せて行い化合物(PR1-b)を得る。ここで、X3 はハロゲンおよびスルホネート等の脱離基である。

工程2は化合物(PR1-b)を製造法M0の工程2と同様に処理して、化合物(PR1-c)を得る工程である。

- 5 工程3は化合物(PR1-c)のフェノール性水酸基に新たな置換基 R11 を導入する工程である。化合物(PR1-c)を製造法M0の工程3のR7導入法と同様の処理をして、R11の導入された化合物(PR1-d)を得ることができる。

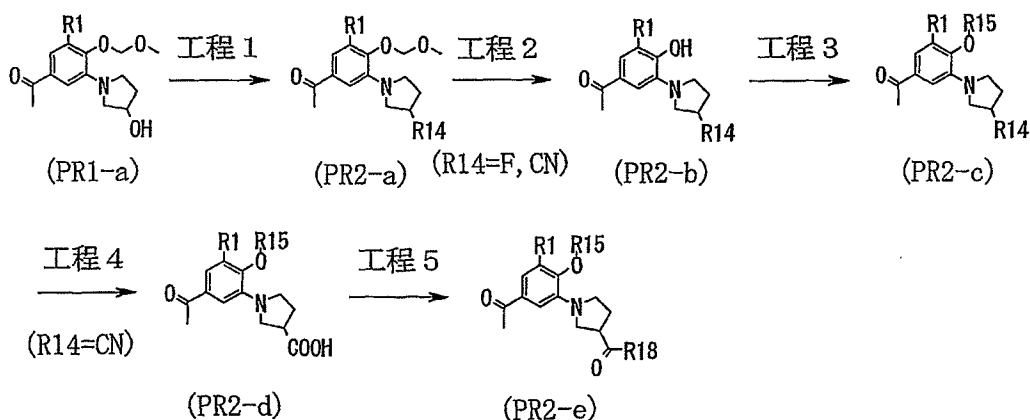
工程4は化合物(PR1-a)を製造法M0の工程2と同様に処理して、化合物(PR1-e)を得る工程である。

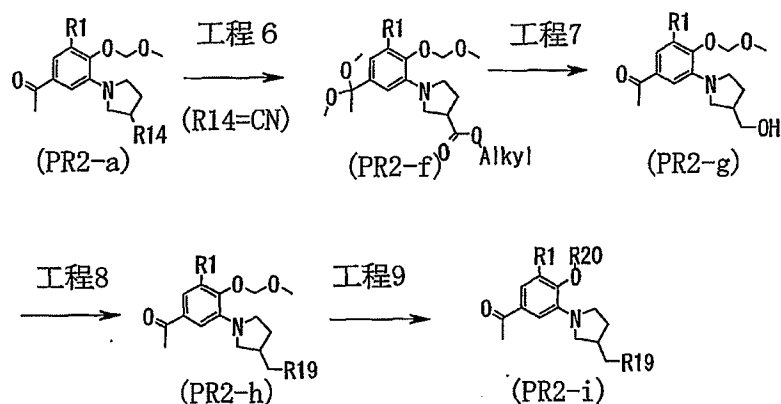
- 10 工程5は化合物(PR1-e)のフェノール性水酸基の方のみに、選択的に置換基 R11 を導入する工程である。化合物(PR1-e)の2つの水酸基の反応性の差を利用して、製造法M0の工程3のR7導入法と同様の処理をして、R11の導入された化合物(PR1-f)を得ることができる。

- 15 工程6は化合物(PR1-f)を本スキームPR-1の工程1と同様の処理をして、化合物(PR1-d)を得る工程である。

本スキームPR-1で得られた化合物(PR1-b)および(PR1-d)は製造法Aに従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキームPR-2)





スキーム PR-2 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R15 および R20 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 1 は化合物 (PR1-a) の水酸基を置換基 R14 (F または CN) で置き換える工程である。

R14 がフルオロの場合：化合物 (PR1-a) をジクロロメタン中、ジエチルアミノサルファトリフルオリド (DAST) で処理することにより化合物 (PR2-a:R14=F) を得る。

R14 がシアノの場合：化合物 (PR1-a) をジクロロメタン等の適切な溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下に、メタンスルフォニルクロリド等のアシルクロリド試薬で水酸基を脱離基に変換する。続いて、この中間体にシアン化水素の塩を反応させてシアノ基を導入する。好ましくは、ジメチルホルムアミドにその中間体を加え、テトラブチルアンモニウムヨード存在下に、シアン化ナトリウムを反応させて化合物 (PR2-a:R14=CN) を得る。

工程 2 は化合物 (PR2-a) (R14=F または CN) を製造法 M0 の工程 2 と同様に処理して、化合物 (PR2-b) (R14=F または CN) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (PR2-b) (R14=F または CN) のフェノール性水酸基に置換基 R15 を導入する工程である。化合物 (PR2-b) を製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、R15 の導入された化合物 (PR2-c) (R14=F または CN) を得ることができ

る。

5 工程 4 は R14=CN の化合物 (PR2-c) をアルカリ加水分解によりシアノ基をカルボキシ基に変換し化合物 (PR2-d) へと変換する工程である。好ましくは、R14=CN の化合物 (PR2-c) を水酸化ナトリウム水溶液とエタノールの混合溶媒中で加熱還流して反応させ、化合物 (PR2-d) を得ることができる。

10 工程 5 は化合物 (PR2-d) のカルボン酸を常法によりエステル化したりアミド化し置換基 R18 を導入する工程である。化合物 (PR2-d) のカルボン酸を、クロロギ酸エステルを用いた酸混合物法やオギザリルクロリドを用いた酸クロリド法等の常法を用い活性種に変換したのち、アルコールやアミンと反応させることにより (PR2-e) へと変換できる。または、(PR2-d) を適切な塩基存在下、相当するアルキルハライド試薬と反応させても、ジメチルアミノピリジン存在下 t-ブチルアルコール中、ジ第 3 ブチルジカーボネートと反応させてもエステル化できる。また、(PR2-d) をアルコールやアミンとペプチド化縮合剤を用いて脱水反応を行っても (PR2-e) へと変換できる。その他、既知の可能な反応を用いても合成できる。R18  
15 は各種アミノ基、各種アルコキシ基を意味する。

工程 6 は化合物 (PR2-a: R14=CN) を、工程 4 と同様のアルカリ加水分解に続いて工程 5 のエステル化と同様の処理をした後に、アセトフェノンのカルボニル基をケタール保護する工程である。化合物 (PR2-a: R14=CN) が、カルボン酸のエステルへと導かれた後、酸性条件下でオルトギ酸メチル等のケタール化試薬と反応させて化合物 (PR2-f) を得る。好ましくは、カンファースルホン酸やパラトルエンスルホン酸等の酸触媒とモレキュラーシブス 3A 存在下、メタノール中オルトギ酸メチルとカルボニル基を反応させて化合物 (PR2-f) を得る。  
20

工程 7 は化合物 (PR2-f) のエステル基を還元してヒドロキシメチル基に変換後、アセトフェノンのカルボニル基のケタール保護のみ選択的に脱保護する工程である。まず、化合物 (PR2-f) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の適切な溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等のエステルを還元する試薬で反応させ、ヒ  
25

ドロキシメチル基に変換する。つづいて、穏和な酸性条件、望ましくは、酢酸—テトラヒドロフラン—水（４：１：１）の混合酸溶媒条件下で、フェノール性水酸基のメトキシメチル基を残したまま、カルボニル基のケタール保護基のみ選択的脱保護し化合物（PR2-g）を得る。

- 5        工程 8 は化合物（PR2-g）の水酸基を置換基 R19（シアノ基、または各種アルコキシ基）に変換する工程である。

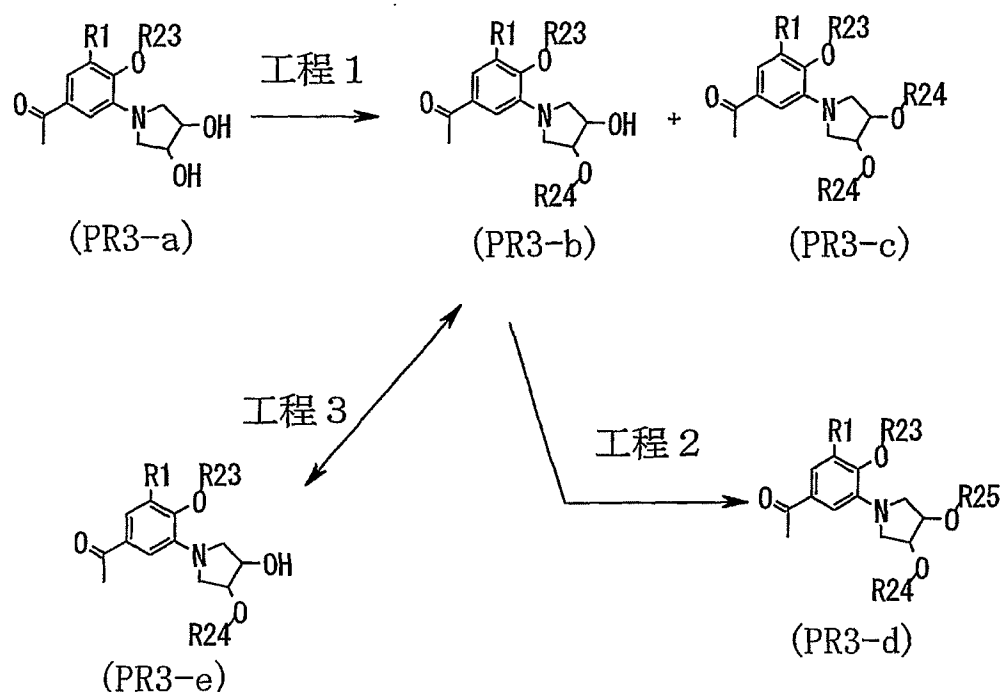
R19 がシアノ基の場合：工程 1 の R14 がシアノ基の場合の変換と同様に処理して、化合物（PR2-g）のヒドロキシメチル基をシアノメチル基へと変換した化合物（PR2-h）を得る。R19 はシアノ基を意味する。

- 10       R19 が各種アルコキシ基の場合：化合物（PR2-g）をスキーム PR-1 の工程 1 と同様の処理をして、各種アルコキシ基へと変換された化合物（PR2-h）を得る。R19 はスキーム PR-1 の OR10 と同義である。

- 15       工程 9 は化合物（PR2-h）のフェノール性水酸基の保護基であるメトキシメチル基の脱保護後、置換基 R20 を導入する工程である。まず化合物（PR2-h）を製造法 M0 の工程 2 と同様の処理をして、メトキシメチル基をはずす。つづいて、製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、R20 の導入された化合物（PR2-i）を得る。

本スキーム PR-2 で得られた化合物（PR2-c）、（PR2-e）および（PR2-i）は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

- 20       （スキーム PR-3）



スキーム PR-3 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R23, R24 および R25 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 1 は化合物 (PR3-a) をスキーム PR-1 の工程 1 と同様に処理して、置換基 R24 が一つ導入された化合物 (PR3-b) と置換基 R24 が二つ導入された化合物 (PR3-c) を得る工程である。あるいは R24 がメトキシメチル基等の場合、化合物 (PR3-a) に、過剰のメトキシメチルクロリドをジイソプロピルエチルアミン存在下に反応させて化合物 (PR3-b)、(PR3-c) を得ることもできる。化合物 (PR3-b) と (PR3-c) はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離できる。

工程 2 は化合物 (PR3-b) を工程 1 と同様の処理をして、新たに置換基 R25 の導入された化合物 (PR3-d) を得る工程である。

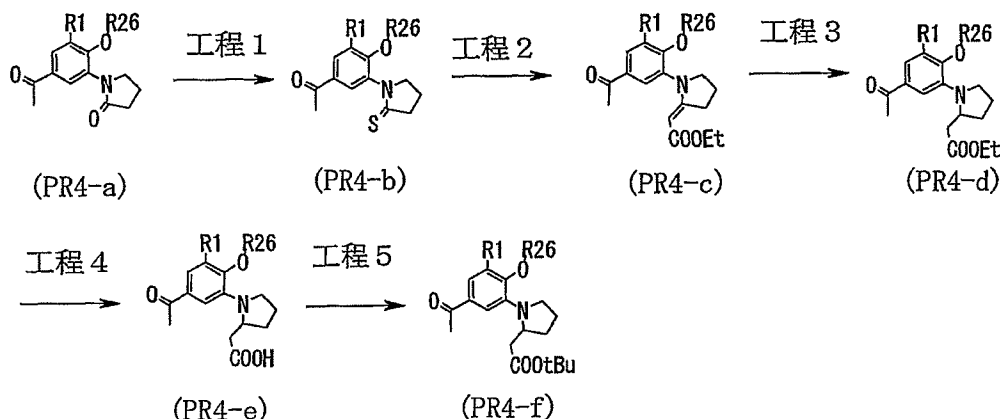
工程 3 は化合物 (PR3-b) の水酸基の立体的反転反応を行い化合物 (PR3-e) を得る工程である。化合物 (PR3-b) をジクロロメタン中、トリエチルアミン、ジメチルア



ミノピリジン存在下、*m*-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを反応させる。つぎに、ジメチルスルホキシド中加熱条件下、酢酸セシウムで処理し水酸基の反転したアセテート体を得る。これを、メタノール中に炭酸カリウムで処理し水酸基の反転した化合物 (PR3-e) を得る。

- 5 スキーム PR-3 で得られた化合物 (PR3-b)、(PR3-c) および (PR3-d) は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。また、(PR3-e) に関しては本スキームの工程 2 と同様の処理をされた後、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム PR-4)



- 10 スキーム PR-4 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R26 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 15 工程 1 は化合物 (PR4-a) を 1,4-ジオキサン溶媒中加熱条件下、Lawesson's 試薬処理し、チオアミド (PR4-b) を得る工程である。

工程 2 は化合物 (PR4-b) をエチル 0-トリフルオロメタンスルフォニルヒドロキシアセテート、トリフェニルホスフィン、トリエチルアミンで処理し、化合物 (PR4-c) を得る工程。

工程 3 は化合物 (PR4-c) を 1,2-ジクロロエタン中、酢酸存在下で、トリアセト

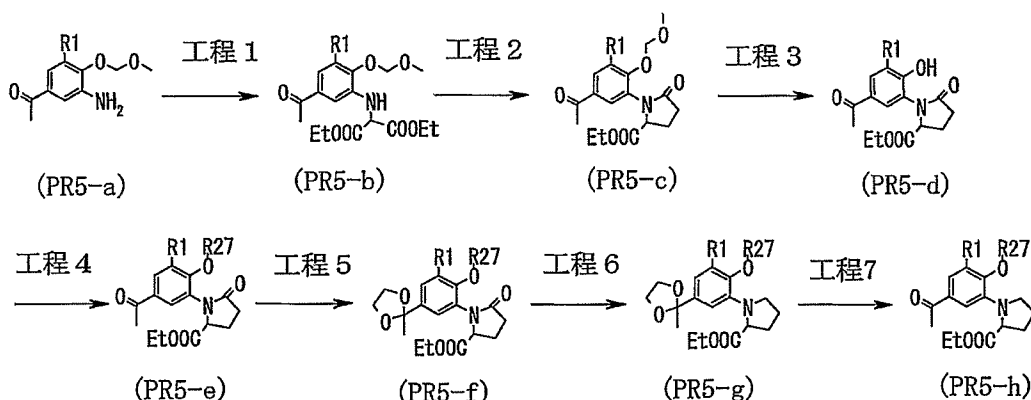
キシ水素化ホウ素ナトリウムと反応させエナミンの還元を行うことにより化合物 (PR4-d) を得る工程である。

工程 4 は化合物 (PR4-d) を、置換基 R26 が影響を受けないような適切な条件下でカルボン酸誘導体 (PR4-e) へと導く工程。一般的には、アルコール中もしくはアルコール-テトラヒドロフラン混合溶媒中で、水酸化ナトリウム水溶液や水酸化リチウム水溶液等で処理してアルカリ加水分解を行い (PR4-e) を得る。

工程 5 は化合物 (PR4-e) を第 3 ブタノール中、ジメチルアミノピリジン存在下で、第 3 ブチルジカーボネート で処理して第 3 ブチルエステル化された (PR4-f) へと導く工程である。

10 本スキーム (PR-4) で得られた化合物 (PR4-c), (PR4-d) および (PR4-f) は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム PR-5)



15 スキーム PR-5 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R27 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

20 工程 1 は化合物 (PR5-a) をトルエン溶媒中加熱条件下、触媒量のロジウム(II) アセテートダイマーと既知試薬のジエチルジアゾマロネートで処理し、化合物 (PR5-b) を得る工程である。

工程 2 は化合物 (PR5-b) をエタノール中加熱条件下、当量のナトリウムエトキシド、アクリル酸エチルで処理し、環化した化合物 (PR5-c) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (PR5-c) をエタノール中加熱条件下、5 規定塩酸で処理し、保護基メトキシメチル基のはずれた化合物 (PR5-d) を得る工程である。

- 5 工程 4 は化合物 (PR5-d) を、新たな置換基 R27 の導入された化合物 (PR5-e) へと導く工程。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、化合物 (PR5-e) を得ることができる。

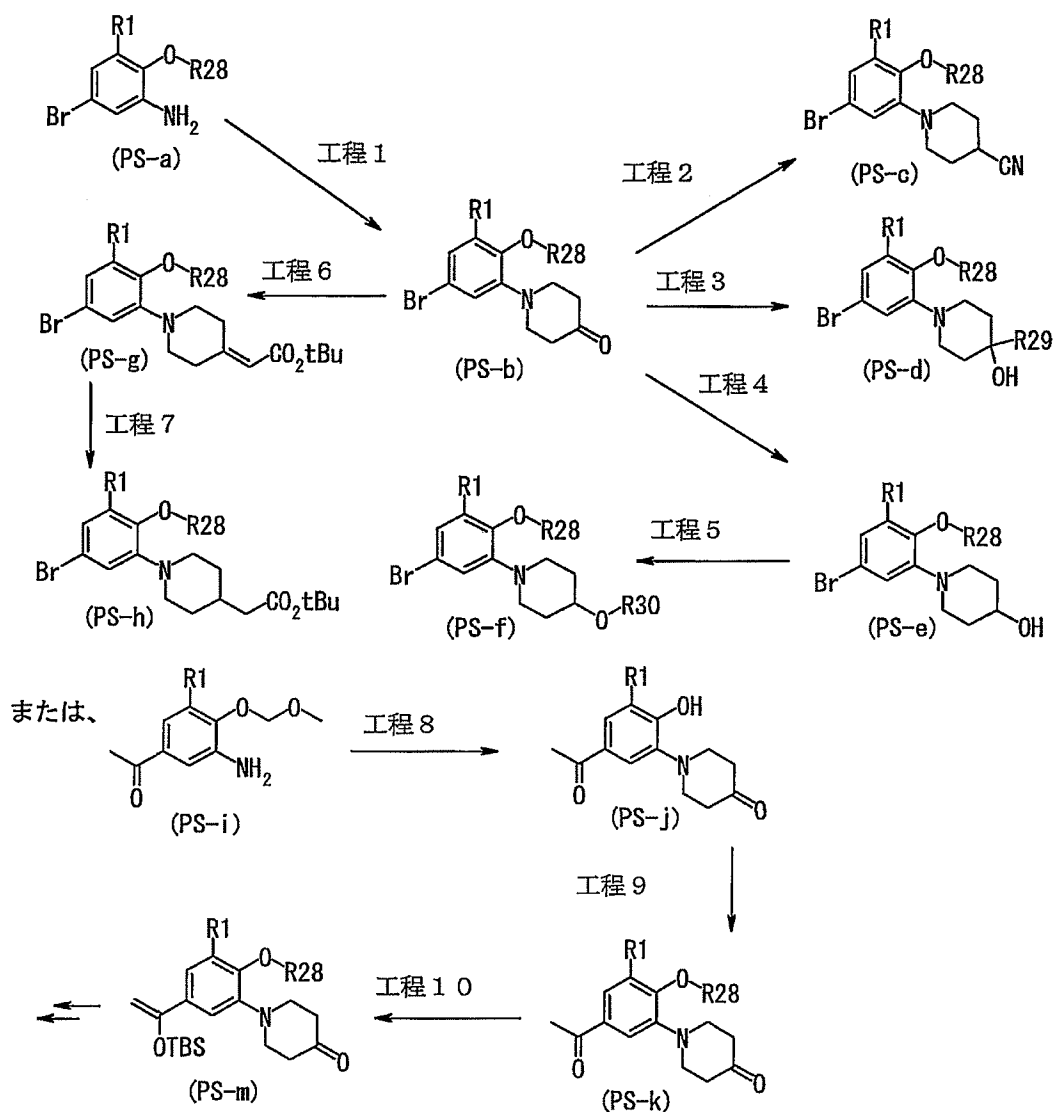
- 10 工程 5 は化合物 (PR5-e) をジクロロメタン中、1, 2-ビス(トリメチルシロキシ)エタン、トリエチルシリルトリフラートで処理し、(PR5-e) のアセチルのカルボニルをケタール保護した (PR5-f) を得る工程である。

工程 6 は化合物 (PR5-f) のラクタム部分カルボニル基を還元しメチレンに変換する工程である。(PR5-f) をテトラヒドロフラン等の適切な溶媒中、カルボニルハイドライドトリス(トリフェニルフォスフィン) ロジウム(I)、ジフェニルシランで反応させることにより化合物 (PR5-g) を得ることができる。

- 15 工程 7 は化合物 (PR5-g) を 5 % 塩酸—テトラヒドロフラン中反応させることにより、ケタールの脱保護した化合物 (PR5-h) を得ることができる。

本スキーム PR-5 で得られた化合物 (PR5-d), (PR5-e) および (PR5-h) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 PS>



本製造法 PS はピペリジン誘導体の一般的合成法である。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R28 および R30 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 5 工程 1 は化合物 (PS-a) をホルムアルデヒドと反応させイミンとした後に、エノールエーテル構造を有するジエンとヘテロ Diels-Alder 反応を行いオキシピペリジン環を形成する工程である。好ましくは、化合物 (PS-a) をジクロロメタン中硫酸マグネシウム存在下、37%ホルマリリンと反応させイミンとし反応液をセライト濾

過する。この濾液に 2-トリメチルシリルオキシ-1,3-ブタジエンとトルエンを加え、-70℃に冷却した後に、ジエチルアルミニウムクロリド 1M ヘキサン溶液を滴下し以後昇温する。反応終了後、テトラヒドロフラン溶液に置換し 1N-塩酸で処理しシリルエノールエーテルをケトンへと変換し化合物 (PS-b) を得ることができる。

工程 2 は化合物 (PS-b) をジメトキシエタン-第 3 ブタノール中、第 3 ブトキシカリウム存在下、パラトルエンスルホンメチルイソシアニド (TosMIC) で処理し、オキシ基がシアノ基に変換された化合物 (PS-c) を得る工程である。

10 工程 3 は化合物 (PS-b) のカルボニルに種々の有機金属試薬を反応させ、置換基 R29 の付加した 3 級アルコール体 (PS-d) を得る工程である。たとえば、化合物 (PS-b) にメチルマグネシウムブロミドをジエチルエーテル中で反応させて、メチル基の付加した (PS-d) を得ることができる。R29 はアルキル、アルケニルおよびアルキニルである。

15 工程 4 は化合物 (PS-b) を、還元試薬で処理してアルコール化合物 (PS-e) へと導く工程である。種々の還元試薬が使用可能であるが、好ましくは、メタノール-ジクロロメタン混合溶媒中に水素化ホウ素ナトリウムで処理し化合物 (PS-e) を得ることができる。

20 工程 5 は化合物 (PS-e) を製造法 PR のスキーム PR-1 の工程 1 と同様に処理して、水酸基に新たな置換基 R30 の導入された化合物 (PS-f) を得る工程である。置換基 R30 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

25 工程 6 は化合物 (PS-b) のカルボニル基に対し Horner-Emmons 反応を行い、増炭した不飽和エステル (PS-g) を得る工程である。ジエチルホスホノ酢酸第 3 ブチルエステルを 1,2-ジメトキシエタン中、水素化ナトリウムで処理した後に、1,2-ジメトキシエタンに溶解させた化合物 (PS-b) を加え化合物 (PS-g) を得ることができる。

工程 7 は不飽和エステルの 1,4 還元を行う工程である。化合物 (PS-g) をジクロ

ロメタン-メタノールの混合溶媒中、触媒量の塩化ニッケル(II) 6水和物存在下、水素化ホウ素ナトリウムで処理したり、メタノール中でマグネシウムと反応させる事等により不飽和エステルを選択的な 1,4 還元を行うことができ、化合物 (PS-h) を得ることができる。

5        また、ピペリジン誘導体は以下の工程 8 から 10 を行っても合成できる。

工程 8 は化合物 (PS-i) に工程 1 と同様の処理を行い、オキシピペリジン環の形成と、フェノール性水酸基の保護基であるメトキシメチル基の脱保護を同時に達成した化合物 (PS-j) を得る工程である。

10        工程 9 は化合物 (PS-j) を製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様に処理して、置換基 R28 で置換された化合物 (PS-k) を得る工程である。

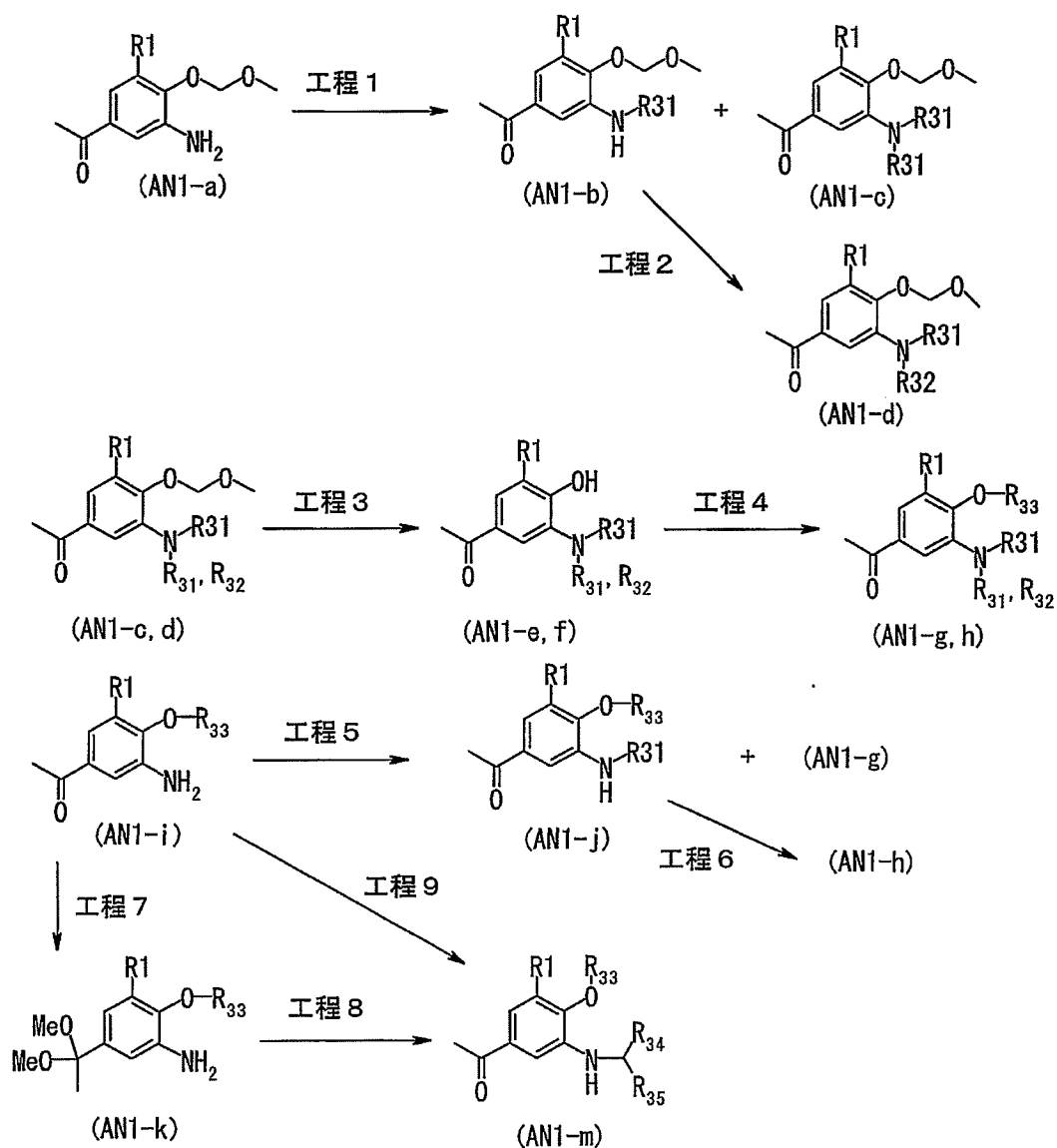
15        工程 10 は化合物 (PS-k) のアセトフェノンのカルボニルを選択的に保護する工程である。化合物 (PS-k) をテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンを加え-70 度に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸第 3 ブチルジメチルシリルで処理する。反応の様子を薄層カラムクロマトグラフィーで調べつつ必要ならば徐々に昇温する。低温下に水を加え反応停止し化合物 (PS-m) を得ることができる。

この後、化合物 (PS-m) は工程 2, 3, 4 と同様の処理を行うことが可能である。または直接、製造法 A にならってアシルブロミドに変換し最終目的化合物へと導くこともできる。

20        本製造法で得られた化合物 (PS-b), (PS-c), (PS-d), (PS-e), (PS-f), (PS-g), (PS-h), (PS-j) および (PS-k) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 AN>

(スキーム AN-1)



本スキームはアニリン誘導体の一般的合成を示す。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R31、R32 および R33 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 5 工程 1 は化合物 (AN1-a) のアミノ基に置換基 R31 を一つないしは二つ導入する工程である。化合物 (AN1-a) を、製造法 M0 の工程 3 の水酸基に対する R7 導入法とほぼ同様の処理をして、化合物 (AN1-b) と (AN1-c) を得ることができる。R31 がアシル基やスルフォニル基を介して結合せず、単純なアルキル基でアニリンのアミ

ノ基に結合している場合(試薬として R31-I や R31-Br を用いる場合等)、置換基 R31 導入にあたっては加温条件下で長時間反応が必要なこともある。なお、化合物 (AN1-b) と (AN1-c) はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離精製できる。

5        工程 2 は化合物 (AN1-b) を工程 1 と同様の処理をして、新たな置換基 R32 を導入した化合物 (AN1-d) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (AN1-c) と (AN1-d) を、製造法 M0 の工程 2 と同様の処理をして、それぞれ化合物 (AN1-e) と (AN1-f) を得る工程である。

10       工程 4 は化合物 (AN1-e) と (AN1-f) を、製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をしてそれぞれ化合物 (AN1-g) と (AN1-h) を得る工程である。

工程 5 は出発原料として化合物 (AN1-i) を用い、工程 1 と同様の処理をすることにより、置換基 R31 と R33 の入った化合物 (AN1-j) を得る工程である。また、この方法によっても化合物 (AN1-g) を得ることができる。

15       工程 6 は化合物 (AN1-j) を工程 2 と同様の処理をすることにより、化合物 (AN1-h) を得る工程である。

工程 7 は化合物 (AN1-i) をスキーム PR-2 の工程 6 のケタール化反応ステップと同様の処理をして、化合物 (AN1-k) を得る工程である。

20       工程 8 は化合物 (AN1-k) に、アルデヒドあるいはケトン (R34-(C=O)-R35 であらわされる) と還元剤を用いて還元アミノ化反応を行うことにより、化合物 (AN1-m) を得る工程である。

25       化合物 (AN1-k) に、メタノール-酢酸の混合溶媒中でシアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させるか、1,2-ジクロロエタン-酢酸の混合溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより、ケタール保護基も脱保護された化合物 (AN1-m) を一気に得ることができる。R34 と R35 はどちらか一方が水素であってもよく、さらに R34 と R35 が一緒になって環を形成していてもよい。

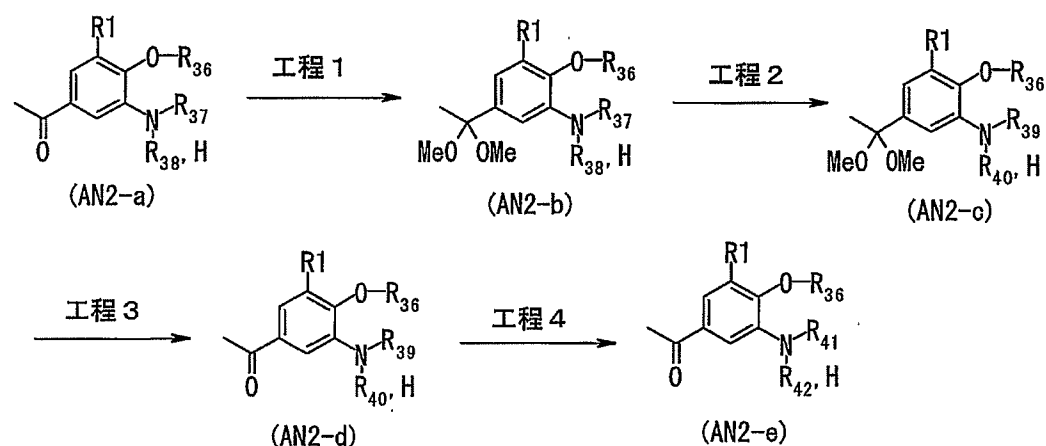
工程 9 は化合物 (AN1-i) にケタール保護することなく、アルデヒドあるいはケト



ン (R34-(C=O)-R35 であらわされる) と還元剤を用いて還元アミノ化反応を行うことにより、化合物 (AN1-m) を得ることができる場合の工程である。通常この場合、1,2-ジクロロエタン-酢酸の混合溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを作用させる。

- 5      本スキーム AN-1 で得られた化合物 (AN1-b), (AN1-c), (AN1-d), (AN1-e), (AN1-f), (AN1-g), (AN1-h), (AN1-j) および (AN1-m) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム AN-2)



- 10      スキーム AN-2 は、スキーム AN-1 で合成した中間体のアニリン窒素上の置換基を、さらに構造変換する一般的合成法である。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R36 は、製造法 MO で定義した R6 および R7 と同義である。式中 R37 および R38 は、どちらか一方か両方がアミドとなってアニリン窒素と結合している場合、あるいは、それら置換基上にエステル構造を有している場合とがある。出発原料 (AN2-a) のアニリン窒素上の置換基は、一つは水素原子であっても良い。
- 15

工程 1 は化合物 (AN2-a) を、製造法 PR のスキーム PR-2 の工程 6 のケタール化反応ステップと同様の処理をして、カルボニルの保護された化合物 (AN2-b) を得る工程である。

5 工程 2 は化合物 (AN2-b) を還元剤で処理し、アミド基をメチレンアミノ基に変換したり ( $-N-CO- \rightarrow -N-CH_2-$ )、エステルをアルコールへと変換する ( $-CO-O- \rightarrow -CH_2-OH$ ,  $-O-CO- \rightarrow -OH$ ) 工程である。好ましくは化合物 (AN2-b) を、ジエチルエーテル中、水素化リチウムアルミニウムで処理することにより、化合物 (AN2-c) を得ることができる。置換基 R39 と R40 は、それぞれ R37 と R38 が上記の変換を受けたあとの構造と定義される。

工程 3 は化合物 (AN2-c) を、製造法 PR のスキーム PR-2 の工程 7 のケタール脱保護反応のステップと同様の処理をして、化合物 (AN2-d) を得る工程である。

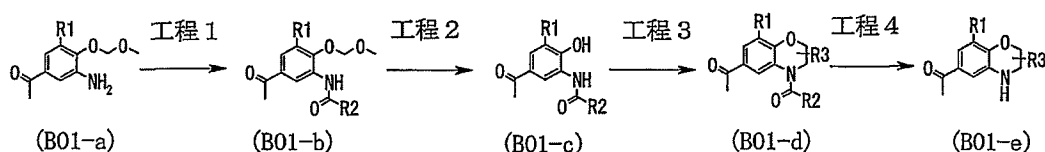
10 工程 4 は化合物 (AN2-d) が置換基 R39 あるいは R40 上に水酸基を有している場合にのみ行う工程であり、その水酸基に新たな置換基が導入され、結果として置換基 R41 および R42 へと変換された化合物 (AN2-e) を得ることができる。

本工程で行う反応は、製造法 PR のスキーム PR-1 の工程 1 と同様にして行う。本スキーム AN-2 で得られた化合物 (AN2-d) および (AN2-e) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

15 <製造法 B0>

製造法 B0 において以下に示すスキーム B0-1, 2, 3, 4 は、ベンズオキサジン誘導体の一般的合成法を表す。

(スキーム B0-1)



20 式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で定義した R1 と同義である。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基等を表す。R3 は水素原子、ハロゲン基、オキシ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基を表す。

工程 1 はアミノ基のアシル化の方法である。テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、各種アシルクロリドを室温で作用させることあるいは、ピリジン溶液中、各種酸無水物を作用させるいずれかを選択することにより (B01-b) を得ることができる。

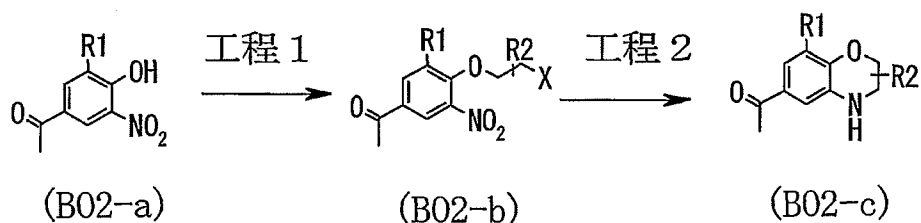
- 5 工程 2 はアルコールの保護基のメトキシメチル基の脱保護の方法である。テトラヒドロフラン、アセトン溶媒中、希塩酸水溶液、10%過塩素酸水溶液を室温で作用させることにより (B01-c) を得ることができる。

- 10 工程 3 は水酸基、アミノ基のアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ジハライド、ジメシレート、ジトシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させることにより (B01-d) を得ることができる。

- 15 工程 4 は脱アシル化の方法である。メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液で室温から溶媒の還流温度で作用させることあるいは、塩酸水溶液で室温から溶媒の還流温度で作用させることにより (B01-e) を得ることができる。

本スキーム B0-1 で得られた化合物 (B01-d) および (B01-e) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム B0-2)



- 20 式中  $\text{R}^1$  は製造法 PP の工程 1 で定義した  $\text{R}^1$  と同義である。  $\text{R}^2$  はスキーム B0-1 に記載の  $\text{R}^3$  と同義である。

工程 1 は、水酸基のアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド溶液中、各種ジハライド、ジメシレート、ジトシレートを室温から 150℃までの加熱条件

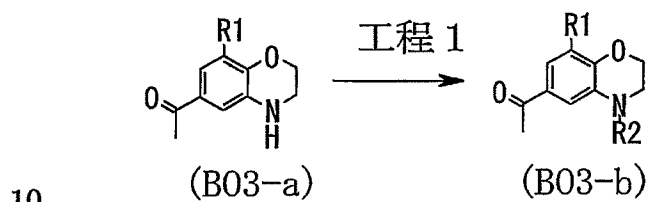
下で作用させることにより (B02-b) を得ることができる。

工程 2 はオキサジン環を形成させる方法。ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ジハライド、ジメシレート、ジトシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させる。

- 5 続いて、エタノール、メタノール溶液中、触媒量のパラジウム炭素存在下、水素雰囲気中、室温で作用させることにより (B02-c) を得ることができる。

本スキーム B0-2 で得られた化合物 (B02-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム B0-3)



- 15 式中 R1 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基を表す。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、末端または分岐状にシアノ基を有するアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアリールアルキル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいスルフォニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基等
- を表す。

工程 1 はアミノ基のアルキル化、アシル化、置換カルバモイル化およびウレタン化等の方法であり、以下の 1 から 4 の方法がある。

- 20 1. ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ハライド、メシレート、トシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させることにより (B03-b) を得ることができる。
2. テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、

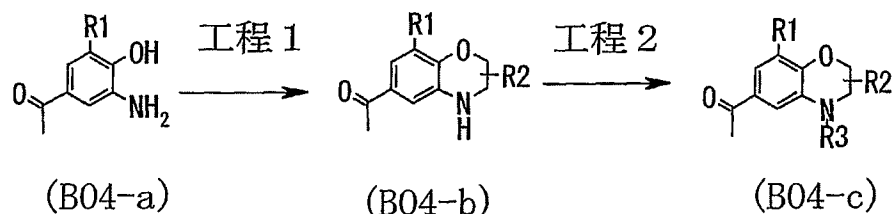
トリエチルアミン等の塩基存在下、各種アシルクロリド、各種スルフォニルクロリド、各種イソシアネートを室温で作用させることあるいは、ピリジン溶液中、各種酸無水物を作用させるいずれかを選択することにより (B03-b) を得ることができる。

5      3. メタノール、エタノール溶媒中、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン存在下、エチル N-(1-シアノ)イミノフォルメートと室温から溶媒の還流温度で作用させることにより (B03-b) を得ることができる。

4. メタノール、エタノール溶媒中、触媒量の p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸存在下、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチルを作用させ、アセチル基をケタール保護し上記 1 から 3 の方法を用い各種置換基導入した後、酸性条件下で脱保護することにより (B03-b) を得ることができる。

本スキーム B0-3 で得られた化合物 (B03-b) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム B0-4)



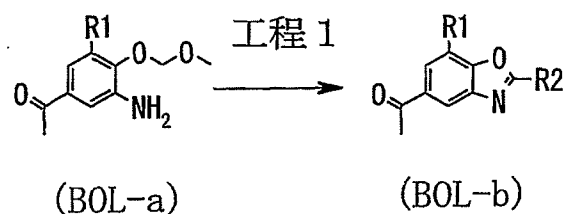
15      式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で定義した R1 と同義である。R2 はスキーム B0-1 に記載の R3 と同義である。R3 はスキーム B0-3 に記載の R2 と同義である。

20      工程 1 はアルキル化の方法である。TAWADA, H.; SUGIYAMA, Y.; IKEDA, H.; YAMAMOTO, Y.; MEGURO, K.; Chem Pharm Bull, 38 (5), 1238-1245(1990)の方法、あるいはメタノール、エタノール、トルエン溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、室温から溶媒の還流温度でアシルブロミド、マレイン酸無水物等を作用させた後、メタノール、エタノール溶媒中、炭酸カリウムトリエチルアミン等の塩基存在下、室温から溶媒の還流温度で作用さ

せることにより (B04-b) を得ることができる。

工程 2 はアミノ基のアルキル化、アシル化、置換カルバモイル化およびウレタン化等の工程である。スキーム B0-3 の工程 1 と同様の処理をして (B04-c) を得る。本スキーム B0-4 で得られた化合物 (B04-b) および (B04-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

＜製造法 B0L＞



製造法 B0L は、ベンズオキサゾール誘導体の一般的合成法である。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で定義した R1 と同義である。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。

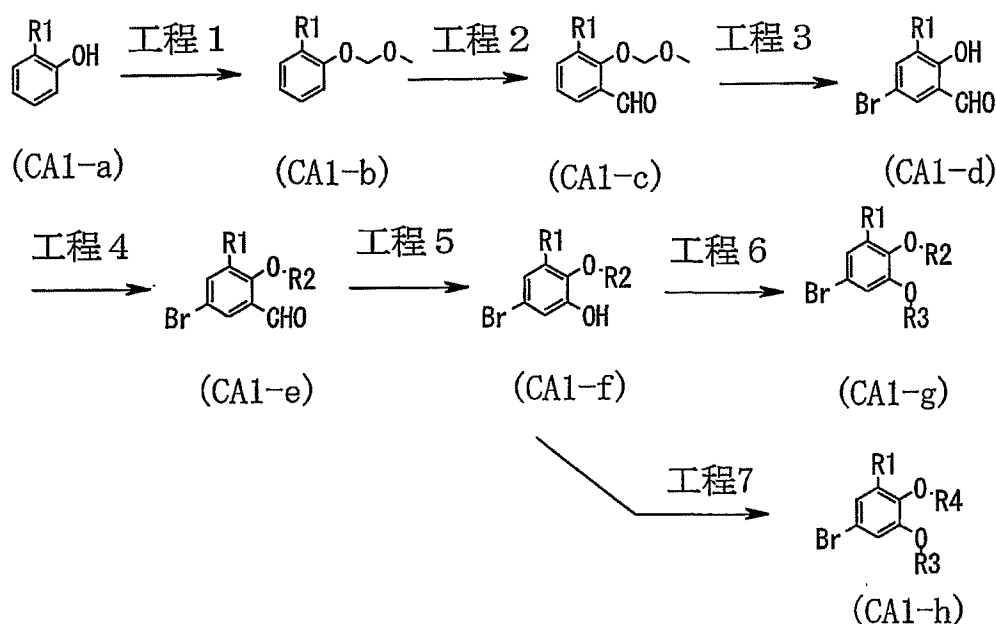
工程 1 はオキサゾール環を形成する方法である。テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、各種酸クロリドと作用させ、次にエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン等の溶媒中、希塩酸水溶液、p-トルエンスルホン酸と作用させることにより (BOL-b) を得ることができる。

製造法 B0L で得られたベンズオキサゾールエタノン誘導体 (BOL-b) は製造法 A の方法に従って最終化合物へと導かれる。

＜製造法 CA＞

製造法 CA において以下に示すスキーム CA-1, 2, 3 は、カテコール誘導体の一般的合成法を表す。

(スキーム CA-1)



式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R2, R3 および R4 は製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である

5 工程 1 は化合物 (CA1-a) の水酸基をメトキシメチル化する方法である。ジメチルホルムアミド中で (CA1-a) と水素化ナトリウムを室温にて処理した後に、メトキシメチルクロリド (MOM-Cl) を作用させることで (CA1-b) が得られる。

10 工程 2 は (CA1-b) のメトキシメチル基の置換基効果を利用したオルトリチオ化をへてホルミル基を導入する方法である。ジエチルエーテル溶媒中氷冷下 (CA1-b) にテトラメチルエチレンジアミン存在下 n-ブチルリチウムで処理した後、ジメチルホルムアミドまたは N-ホルミルモルホリン等のホルミル化剤によりオルトホルミル化体 (CA1-c) を得る。

工程 3 は (CA1-c) のメトキシメチル基のパラ位をブロム化する方法である。メタノール中室温で (CA1-c) と臭素を反応させる、この際系中に発生した臭化水素によりメトキシメチル基は脱離して (CA1-d) を得る。

15 工程 4 は (CA1-d) の水酸基に種々の置換基導入する方法である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入と同様の手法により化合物 (CA1-e) を得る。

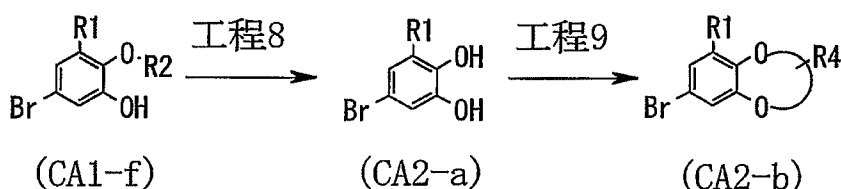
工程 5 はホルミル基から水酸基へ酸化的に変換する方法。ジクロルメタン中 (CA1-e) を室温または加温してメタクロル過安息香酸を作用させた後、精製したエステルをメタノール中で炭酸カリウムを用いて加水分解して (CA1-f) を得る。

5 工程 6 は本スキーム CA-1 の工程 4 と同様の方法で置換基 R3 が導入された化合物 (CA1-g) を得る。

工程 7 は R2 が水酸基の保護基となっている場合の置換基 R4 への変換方法である。製造法 M0 の工程 2 と工程 3 の連続処理と同様にして化合物 (CA1-h) を得る。

本スキーム CA-1 で得られた化合物 (CA1-g) および (CA1-h) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

10 (スキーム CA-2)



スキーム CA-2 は、環状カテコール誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R2 および R4 は製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

15 工程 8 は R2 が脱離可能な水酸基の保護基である場合の、カテコール体への変換法である。R2 がメトキシメチル基の場合は (CA1-f) を 6 規定塩酸で処理することでジオール (カテコール) (CA2-a) が得られる。

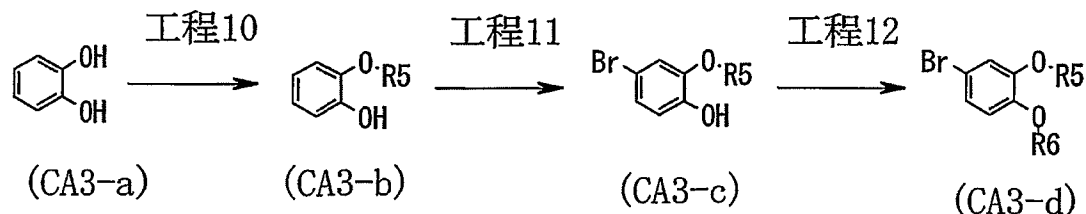
20 工程 9 はカテコールのアルキル化により環化させる方法。(CA2-a) をジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はアセトン等の溶媒中炭酸カリウム、炭酸セシウム又は水素化ナトリウム等の塩基存在下、1,2-ジブロモエチル誘導体と作用させて縮合ジオキサン環 (CA2-b) を得られる。また、(CA2-a) とアセトンを五酸化リン存在下で処理してアセトナイド体として五員環生成物 (CA2-b) が得られる。

本スキーム CA-2 で得られた化合物 (CA2-b) は、製造法 A に従い最終目的化合物へ



と導かれる。

(スキーム CA-3)



スキーム CA-3 は、カテコール 2 置換誘導体の一般的合成法を表す。式中 R5 および R6 は製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 10 はカテコール (CA3-a) を原料としてスキーム CA-1 の工程 4 と同様の方法で (CA3-b) を得る工程である。

工程 11 は (CA3-b) にスキーム CA-1 の工程 3 と同様の方法で、置換基を持たない水酸基のパラ位に選択的にブロム化した (CA3-c) を得る工程である。

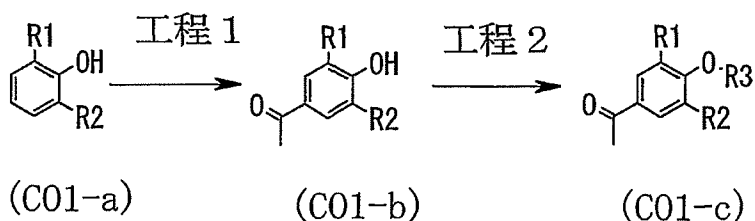
工程 12 はスキーム CA-1 の工程 4 と同様の方法で R6 の導入された (CA3-d) を得る工程である。

スキーム CA-3 で得られた (CA3-d) は製造法 A の方法に従って最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 C0>

製造法 C0 のスキーム C0-1, C0-2, C0-3, C0-4, C0-5, C0-6, C0-7, C0-8 および C0-9 はフェノールおよびフェノキシ誘導体の一般的合成法を表す。

(スキーム C0-1)



スキーム C0-1 の式中 R1、R2 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。

R3 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。

工程 1 はフリーデルクラフトアシル化の方法である。塩化メチレン、トルエン溶媒中、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化第二スズ等のルイス酸存在下、アセチルクロリドと-70℃から室温で作用させることにより (C01-b) を得る。

工程 2 はアルキル化、カーボネート化、スルホネート化等の方法である。

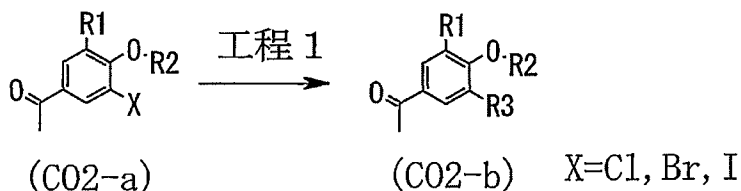
5 1. ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ハライド、メシレート、トシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させることにより (C01-c) を得る。

10 2. テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、トリエチルアミン等塩基存在下、各種アシルクロリド、スルフォニルクロリド、イソシアネートを-15℃から室温で作用させることあるいは、ピリジン溶液中、各種酸無水物を作用させるいずれかを選択することにより (C01-c) を得る。

3. テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、トリエチルアミン等塩基存在下、クロルギ酸フェニルを作用させた後、各種アミンと作用させることにより (C01-c) を得る。

15 本スキーム C0-1 で得られた化合物 (C01-b) および (C01-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。または (C01-a) を製造法 A のスキーム A-4 の (A4-c) の変換に適用してもよい。

(スキーム C0-2)



20 スキーム C0-2 は各種芳香環置換ベンゼン誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R3 は各種芳香環を表す。

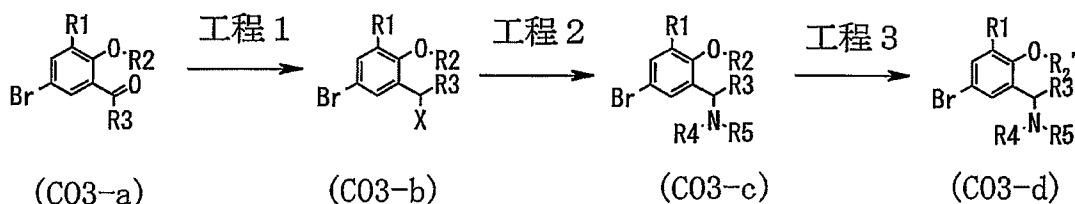
工程 1 は Stille カップリング法を用いた各種芳香環置換基の導入方法である。

トルエン、キシレン等の溶媒中、触媒量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下、各種芳香環置換トリブチルスズを窒素雰囲気下、溶媒の還流温度で作用させ (C02-b) を得る。

本スキーム C0-2 で得られた化合物 (C02-b) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

5

(スキーム C0-3)



本スキーム C0-3 は、ベンジルアミン誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1、R3 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2, R2' は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R4, R5 はスキーム B0-3 に記載の R2 と同義である。また R4, R5 は一緒になって環を形成していてもよい。X は水酸基および各種スルフォネートを表す。

10

工程 1 はアルキルハライドを導入する方法である。メタノール、エタノール溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを作用させた後、ジメチルフォルムアミド中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下メタンスルフォニルクロリド等を作用させ (C03-b) を得る。

15

工程 2 はアミノ化の方法である。

1. メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン溶媒中、各種アミンを作用させ (C03-c) を得る。

20

2. ジメチルフォルムアミド溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種アミンと作用させることにより (C03-c) を得る。

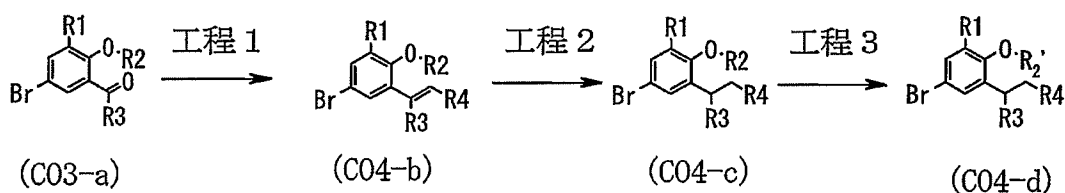
3. X が水酸基の場合、トルエン溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデ-7-セン等の塩基存在下、ジフェニルホスホリルアジドを作用させアジド体を得た後、

テトラヒドロフラン-水溶媒中、トリアルキルホスフィン、トリフェニルホスフィン等と作用させることにより (C03-c) を得る。

工程 3 は R2 が水酸基の保護基の場合の置換基 R2' への変換方法である。製造法 M0 の工程 2 と工程 3 の連続処理と同様にして化合物 (C03-d) を得る。

- 5      本スキーム C0-3 で得られた化合物 (C03-c) および (C03-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-4)



- 10      本スキーム C0-4 は Wittig 反応を利用したフェノールおよびフェノキシ誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP で記載した R1 と同義である。R2 および R2' は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R3 は水素原子、低級アルキル基を表す。R4 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいカルボキシ基、シアノ基等を表す

- 15      工程 1 は Wittig 反応を利用したアルキル化の方法である。塩化メチレン、テトラヒドロフラン溶媒中、各種ホスホラン誘導体を作用させる。あるいは、テトラヒドロフラン、ジメチルフォルムアミド溶媒中、カリウム第 3 ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ホスフォニウム塩、ホスフォネートと作用させるいずれかの方法により (C04-b) を得る。

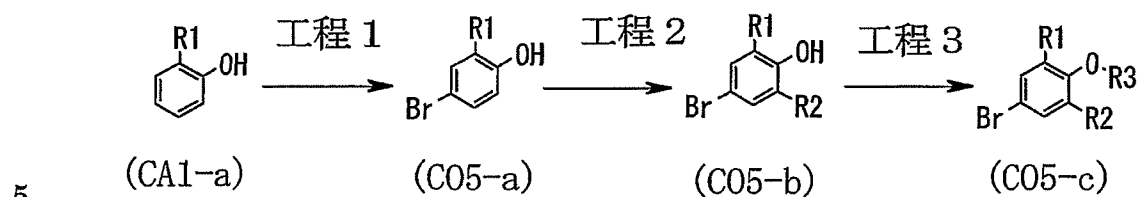
- 20      工程 2 はオレフィンの還元を行う工程である。酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール中でパラジウム炭素存在下、水素雰囲気下で作用させたり、メタノール中マグネシウムと反応させる事等に還元を行うことができ、化合物 (C04-c) を得ることができる。

工程 3 は R2 が水酸基の保護基の場合の置換基 R2' への変換方法である。製造法

M0 の工程 2 と工程 3 の連続処理と同様にして化合物 (C04-d) を得る。

本スキーム C0-4 で得られた化合物 (C04-b), (C04-c) および (C04-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-5)



10 本スキーム C0-5 は、フリーデルクラフト反応を利用したフェノールおよびフェノキシ誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基を表す。R3 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。

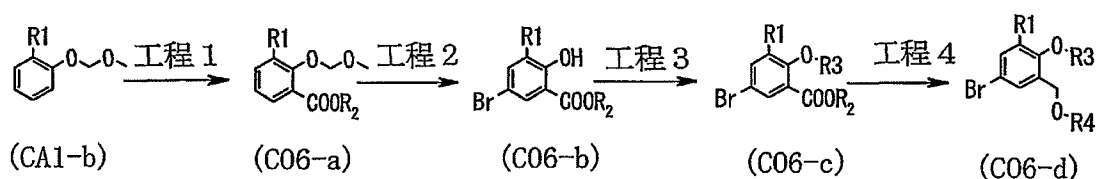
工程 1 はフェニルのパラ位をブロム化する方法である。メタノール、エタノール溶媒中、臭素と作用させる。あるいは、アセトニトリル溶媒中、N-ブロモスクシンイミド と作用させる。この 2 種のいずれかの方法により (C05-a) を得る事ができる。

15 工程 2 はフリーデルクラフトを利用したアルキル化の方法である。H. katsuki et al., Synthesis 603 (1999) の方法により、ベンゼン、ジクロロエタン溶媒中、スカンジウムトリフレート存在下、各種アルキルメシレートと作用させることにより (C05-b) を得る。

20 工程 3 は水酸基に種々の置換基 R3 を導入する方法である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして化合物 (C05-c) を得る。

本スキーム C0-5 で得られた化合物 (C05-b) および (C05-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-6)



本スキーム C0-6 は、カルボン酸誘導体およびベンジルアルコール誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 は置換されていてもよいアルキル基、R3 および R4 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。

工程 1 は (CA1-b) のメトキシメチル基の置換基効果を利用したオルトリチオ化をへてカルボキシル基を導入する方法である。ジエチルエーテル溶媒中氷冷下 (CA1-b) にテトラメチルエチレンジアミン存在下 n-ブチルリチウムで処理した後、アルキルジカーボネートを作用させ (C06-a) を得る。

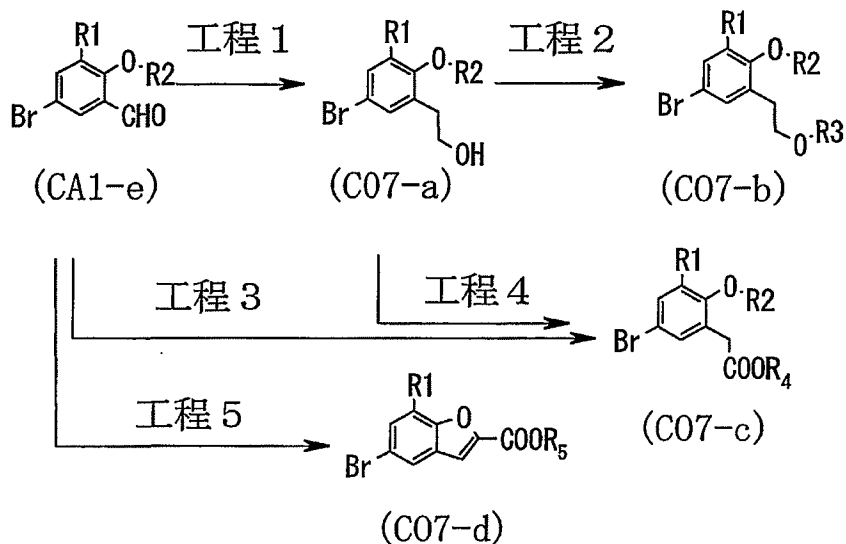
工程 2 はアルコールの保護基のメトキシメチル基の脱保護の方法である。テトラヒドロフラン、アセトン溶媒中、希塩酸水溶液、10%過塩素酸水溶液を室温で作用させることにより (C06-b) を得る。

工程 3 は水酸基に種々の置換基 R3 を導入する方法である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして化合物 (C06-c) を得る。

工程 4 はカルボキシル基の還元、アルキル化の方法である。ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン溶媒中、氷冷下で水素化リチウムアルミニウムを作用させた後、工程 3 と同様の方法により (C06-d) を得る。

本スキーム C0-6 で得られた化合物 (C06-b), (C06-c) および (C06-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-7)



本スキーム C0-7 は、フェネチルアルコール誘導体、フェニル酢酸誘導体およびベンゾフラン誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 および R3 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R4 および R5 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は Wittig 反応に続くヒドロボレーション反応による水酸基の導入方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、カリウム第 3 ブトキシド存在下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドと作用させる。その後、テトラヒドロフラン溶媒中、ボラン-テトラヒドロフランと作用させ 30% 過酸化水素水溶液と作用させ (C07-a) を得る。

工程 2 は水酸基に置換基 R3 を導入する工程である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして化合物 (C07-b) を得る。

工程 3 は増炭反応の方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、トリトン B 存在下、メチルメチルチオメチルスルフォキシドと溶媒の還流温度で作用させた後、メタノール、エタノール溶媒中で希塩酸水溶液と作用させ (C07-c) を得る。

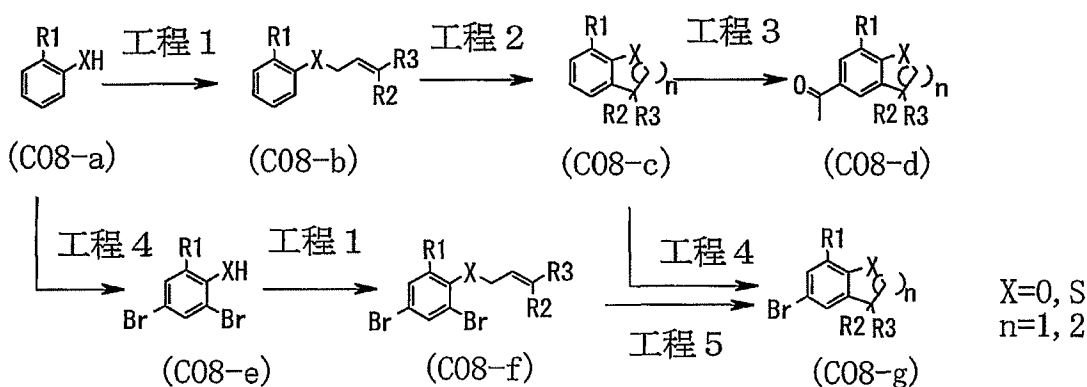
工程 4 は酸化の方法である。Mangzho Zhao et al., Tetrahedron Lett. 39, 5323 (1998) に記載の方法あるいは Ryoji Noyori et al., J. Am. Chem. Soc., 119, 12386

(1997)に記載の方法を利用して化合物(C07-c)を得る。

工程5はR2が水素原子の場合のフラン環の形成方法である。ジメチルホルムアミド溶媒中、炭酸カリウム存在下、ブromo酢酸エステルを溶媒の還流温度で作用させ(C07-d)を得る。

- 5      本スキーム C0-7 で得られた化合物(C07-a), (C07-b), (C07-c) および (C07-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-8)



- 10      本スキーム C0-8 は、2,3 ジヒドロベンゾフラン誘導体、2,3 ジヒドロベンゾチオフェン誘導体の一般的合成法である。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 および R3 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。

- 15      工程 1 は水酸基のアルキル化の方法である。J. M. Janusz et al., J. Med. Chem. 41, 1112 (1998) の方法に従い、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はアセトン等の溶媒中、ヨウ化ナトリウム存在下、炭酸カリウム、炭酸セシウム又は水素化ナトリウム等の塩基存在下、種々のアリルハライド、アリルメシレート、アリルトシレートを作用させて(C08-b)を得る。

- 20      工程 2 はフラン環およびチオフェン環を形成する方法である。J. M. Janusz et al., J. Med. Chem. 41, 1112 (1998) の方法あるいは、マグネシウムクロリド中 210°C で作用させ(C08-c)を得る。



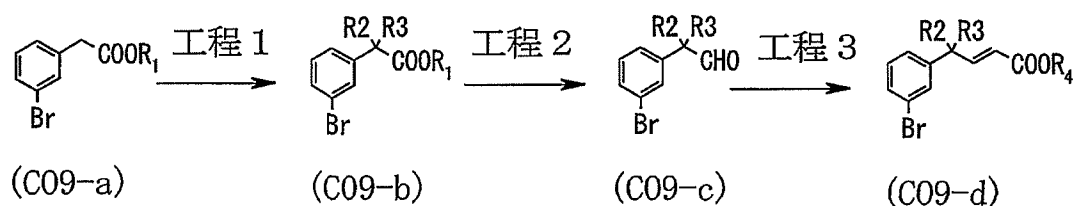
工程 3 はフリーデルクラフトアシル化の方法である。塩化メチレン、トルエン溶媒中、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化第二スズ等のルイス酸存在下、アセチルクロリドと $-70^{\circ}\text{C}$ から室温で作用させることにより (C08-d) を得る。

5 工程 4 はブロム化の方法である。メタノール、エタノール溶媒中、プロミンと作用させる。あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド溶媒中、N-ブロモスクシンイミドと作用させることにより (C08-e) および (C08-g) を得る。

10 工程 5 はフラン環およびチオフェン環を形成する方法である。J. Schwartz et al., J. Org. Chem. 59, 940 (1994) の方法に従い、ジメチルアセトアミド溶媒中、シクロペンタジエニルジクロロチタン存在下、水素化ホウ素ナトリウムで $75^{\circ}\text{C}$ で作用させることにより (C08-g) を得る。

本スキーム C0-8 で得られた化合物 (C08-d) および (C08-g) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-9)



15 本スキーム C0-9 は、カルボン酸誘導体の一般的合成法を表す。式中  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は水素原子、置換されていてもよいアルキル基等を表す。

工程 1 はアルキル化の方法である。テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド溶媒中、カリウム第3ブトキシド、水素化ナトリウム存在下、各種アルキルハライド、メシレート、トシレートを作用させ (C09-b) を得る。

20 工程 2 は還元の方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、ジイソブチルアルミニウムハイドライドと作用させ (C09-c) を得る。

工程 3 は Wittig 反応を利用した増炭の方法である。塩化メチレン、テトラヒドロフラン溶媒中、各種ホスホラン誘導体を作用させる。あるいは、テトラヒドロ

フラン、ジメチルフォルムアミド溶媒中、カリウム第3ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ホスホニウム塩、ホスフォネートと作用させる2種のいずれかの方法により (C09-d) を得る。

5 本スキーム C0-9 で得られた化合物 (C09-b) および (C09-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

10 以上が本発明の化合物またはその塩の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

15 前記式 (I) で表わされる本発明の化合物またはその塩は、優れたトロンビン受容体拮抗作用を有し、特にトロンビンの PAR 1 受容体に対して選択的に拮抗作用を示すものである。そして、本発明の化合物またはその塩は、優れた血小板凝集抑制作用および平滑筋細胞の増殖抑制作用を示し、且つ、経口有効性が高い。

20 このように、本発明の化合物またはその塩によれば、トロンビンのフィブリノーゲンをフィブリンに変換する触媒活性を阻害することなくトロンビンによる血小板凝集などの細胞応答を抑制することができ、また、冠動脈血管形成術等により血管壁に損傷が生じたときに起こる血管平滑筋増殖に対しても PAR 1 選択的阻害に基づいて抑制することが可能となる。

25 従って、本発明の化合物またはその塩を用いることにより、(i) トロンビン受容体の拮抗剤 (特にトロンビンの PAR 1 受容体の拮抗剤)、(ii) 血小板凝集阻害剤、

(iii)平滑筋細胞の増殖阻害剤、(iv)内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖阻害剤、(v)血栓症、血管再狭窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患および  
5 /または悪性腫瘍の治療剤または予防剤、といった医薬組成物（製剤）が得られる。

また、本発明の化合物またはその塩を投与することにより、トロンビン受容体が関与する疾患の患者の治療、例えば内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖性疾患を有する患者の治療  
10 が可能である。

前記式（I）で表わされる本発明の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。

これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロ  
25

ピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリ  
アクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニ  
ルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロ  
パノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジブ  
5   ロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、シ  
ョ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アル  
ミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

①賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニト  
ール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；②結合剤としては、例え  
10   ばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセル  
ロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピ  
ルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、  
ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミ  
ン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；③崩壊剤としては、例え  
15   ば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリ  
ウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセル  
ロース・カルシウム等；④滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タ  
ルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；⑤着色剤としては医  
薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；⑥  
20   矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；  
⑦抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、等、医薬品に添加  
することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

(i)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応  
じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により  
25   散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。(ii)錠剤・顆粒  
剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすること

- はもちろん差支えない。(iii)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与
- 5 することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、
- 10 メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、(iv)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、
- 15 pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。
- 20

- 本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、
- 25 通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 $\mu$ gないし1000mg、好ましくは100 $\mu$ gないし500mg、さらに好ましくは100 $\mu$ gないし100

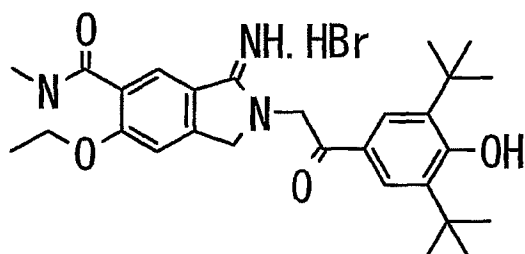
mg を、注射投与で約1ないし3000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは3ないし1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

### 実施例

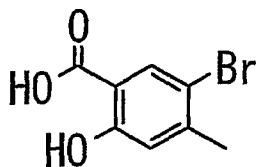
以下に前記式 (I) で表わされる本発明の化合物またはその塩における好適な  
5 実施態様をあげるが、以下の実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物またはその塩は以下の具体例に制限されない。当業者はこれらの実施態様に様々な変更を加えて本発明を実施することができ、かかる変更態様も本明細書の特許請求の範囲に包含される。

#### <実施例 1>

10 2-[2-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



(工程 1) 5-ブromo-2-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸



15

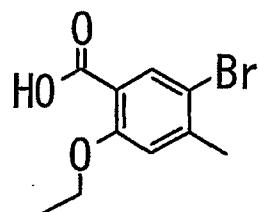
2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイック アシッド (24.54g, 161.29mmol) をメタノール(300ml)に溶解し、-20℃に冷却した。ブロミン(26.03g)のメタノール(50ml)溶液を1時間かけて滴下した。室温にて1時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をメタノール(100ml)に加熱して溶解し、水(40ml)を加えた。析出した結晶を濾

取し 50%メタノール-水で洗浄した。濾液中に析出している結晶を濾過し、50%メタノール-水で洗浄した。結晶をあわせて乾燥し、標記化合物(24.8g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

5 2.37 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.98 (1H, s)

(工程 2) 5-ブロモ-2-エトキシ-4-メチル安息香酸

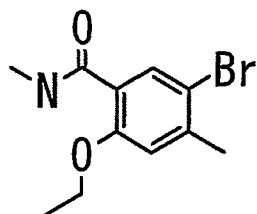


5-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾイック アシッド (9.35g)をジメチルホルムアムドに溶解し炭酸カリウム(14g)、よう化エチル(8ml)を順次加え、50° Cにて3時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、濃縮し、エチル 5-ブロモ-2-エトキシ-4-メチルベンゾエイトを得た。本成績体をエタノール(100ml)に溶解し、5N-水酸化ナトリウム(20ml)を加え、30分加熱還流した。5N-塩酸(25ml)加え中和し、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、標記化合物(10.4g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

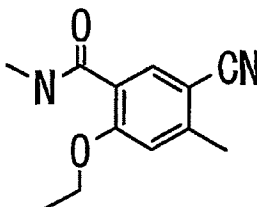
56 (3H, t, J=6.8Hz), 2.45 (3H, s), 4.31 (2H, q, J=6.8Hz), 6.91 (1H, s), 8.31 (1H, s)

(工程 3) N1, 4-ジメチル-5-ブロモ-2-エトキシベンズアミド



- 5 5-ブromo-2-エトキシ-4-メチルベンゾイック アシッドをテトラヒドロフラン (80m)に溶解し氷冷下、トリエチルアミン(3.5ml)、クロロギ酸エチル(2.4ml)を加え1時間攪拌した後、40%メチルアミン水溶液(3.5ml)を加えた。反応液を1時間攪拌後、酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣の結晶をヘキサンで洗浄し濾過後、標記化合物(5.08g)を白色結晶として得た。

(工程4) N1, 4-ジメチル-5-シアノ-2-エトキシベンズアミド



- 10 N1, 4-ジメチル-5-ブromo-2-エトキシベンズアミド (200g)をプロピオニトリル (1.5l)に溶解し、窒素雰囲気下、シアン化ナトリウム(72g)、よう化銅(14g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(42g)、を加え5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加えセライト濾過した。濾液に析出した結晶を濾取した(15.4g)。この濾液を分液し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物を濾別後、濃縮した。得られた結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した(77.64g)。併せて標記化合物(93.04g)を白色固体として得た。
- 15

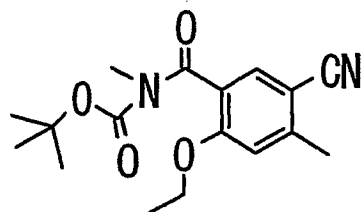
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.56 (3H, t, J=7.2Hz), 2.57 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 6.86 (1H, s), 7.93 (1H, br),



8.04 (1H, s)

(工程5) 第3ブチル N-(5-シアノ-2-エトキシ-4-メチルベンゾイル)-N-メチルカーバメイト

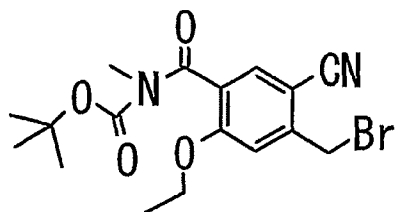


- 5 N1, 4-ジメチル-5-シアノ-2-エトキシベンズアミド (92g) をアセトニトリル(11) に懸濁し第三ブチルジカーボネート(110g)、ジメチルアミノピリジン(2.6g)を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を 90℃ に加熱し 3 時間攪拌した。第三ブチルジカーボネート(110g)を追加し 50℃ にて終夜攪拌した。室温まで放冷し析出した結晶を濾取した。(24.3g)濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物(81.1g)を白色固体として得た。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

23 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 2.55 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.04 (2H, q, J=7.2Hz), 6.72 (1H, s), 7.58 (1H, s)

- 15 (工程6) 第3ブチル N-[4-(ブロモメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾイル]-N-メチルカーバメイト



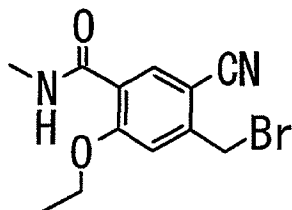
第3ブチル N-(5-シアノ-2-エトキシ-4-メチルベンゾイル)-N-メチルカーバメイト

ト (79.6g) を四塩化炭素に溶解しアゾビスイソブチロニトリル(4.1g)を加え加熱還流した。この反応液に N-ブロモスクシンイミド(50.3g)を少しずつ加えた。2時間加熱還流後、濾過した。濾液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物(29.81g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

2.2 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 1.56 (9H, s), 3.30 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.60 (1H, s)

(工程7) N1-メチル-4-(ブロモメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンズアミド

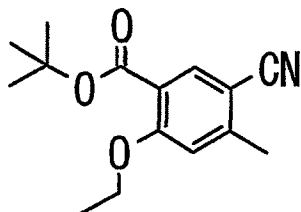


第3ブチル N-[4-(ブロモメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾイル]-N-メチルカーバメイト (39.9g) をジクロロメタン(300ml)に溶解し、トリフルオロサクサン(50ml)を加え室温にて30分攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物(19.77g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.54 (3H, t, J=7.2Hz), 3.02 (3H, d, J=4.8Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2Hz), 4.59 (2H, s), 7.19 (1H, s), 8.53 (1H, s)

(工程8) 第3ブチル 5-シアノ-2-エトキシ-4-メチルベンゾエート

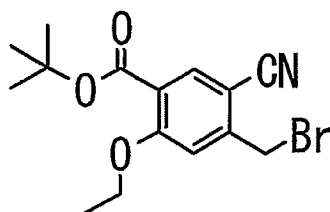


- 5-ブロモ-2-エトキシ-4-メチルベンゾイック アシッド (10.4g) をトルエン (100ml)、酢酸エチル (20ml) に溶解し、ジメチルホルムアミドジ第三ブチルアセタール (75ml) を加え、8 時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、1N-塩酸、飽和食塩水にて、順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、第三ブチルエステル体 (12.27g) を無色オイルとして得た。このものを、プロピオニトリルに溶解し、窒素雰囲気下、シアン化ナトリウム (3.82g)、よう化銅 (740mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (2.25g)、を加え 8 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加えセライト濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物を濾別後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (9.57g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm)

- 15 1.47 (3H, t, J=6.8Hz), 1.57 (9H, s), 2.53 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=6.8Hz), 6.79 (1H, s), 7.95 (1H, s)

(工程 9) 第 3 ブチル 4-(プロモメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾエート

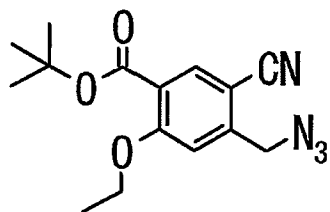


- 第3ブチル 5-シアノ-2-エトキシ-4-メチルベンゾエート (8.91g)を四塩化炭素に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(6.6g)、ベンゾイルパーオキシド(400mg)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濾別し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標記化合物と第3ブチル 5-シアノ-2-エトキシ-4-メチルベンゾエート(原料)の混合物8.80gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.50 (3H, t, J=7.2Hz), 1.58 (9H, s), 4.18 (2H, q, J=7.2Hz), 4.58 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.98 (1H, s)

- (工程10) 第3ブチル 4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾエート

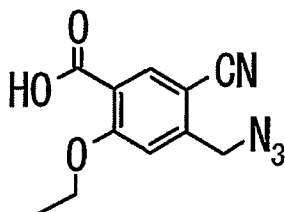


- 第3ブチル 4-(プロモメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾエート(2.20g純度70%))をジメチルホルムアミド(25ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(2.1g)を加え、50°Cにて30分攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し標記化合物(1.913g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.49 (3H, t, J=6.8Hz), 1.56 (9H, s), 4.18 (2H, q, J=6.8Hz), 4.62 (2H, s), 7.04 (1H, s), 8.01 (1H, s)

(工程11) 4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾイック アシッド

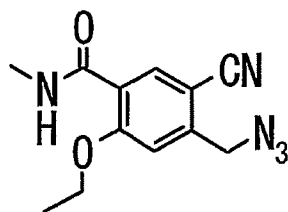


第3ブチル 4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾエート (1.923g) をジクロロメタン(12ml)に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸(3ml)を加えた。室温にて20分攪拌し、濃縮した。標記化合物を淡赤色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

6.4 (3H, t, J=6.8Hz), 4.47 (2H, q, J=6.8Hz), 4.74 (2H, s), 7.23 (1H, s), 8.46 (1H, s)

(工程12) N1-メチル-4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンズアミド



10 4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾイック アシッドをジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、氷冷下 2M-メチルアミンテトラヒドロフラン溶液(4.2ml)、ジエチルフォスフォノシアニデート(1.28ml)、トリエチルアミン(1.27ml)を加えた。室温にて終夜攪拌し酢酸エチル希釈、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し標記化合物(931mg)を得た。

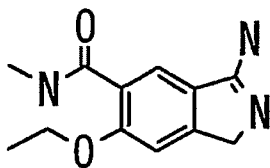
15 N1-メチル-4-(プロモメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンズアミドをジメチルホルムアミド(100ml)に溶解しアジ化ナトリウム(6g)を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し標記化合物(15.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

5.8 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.02 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.74 (1H, br), 8.55 (1H, s)

(工程 13) N5-メチル-3-アミノ-6-エトキシ-1H-5-イソインドールカルボキシア

5 ミド



10 N1-メチル-4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンズアミド (931mg) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し 28% アンモニア水 (2ml)、トリエチルフォスフィン (0.4ml) を順次加えた。50° C にて 15 分攪拌した。析出した結晶を濾過取しテトラヒドロフラン、水、酢酸エチルにて順次洗浄し乾燥し、標記下化合物を (365mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

3.8 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.79 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, s), 7.27 (1H, s), 8.07 (1H, br), 8.12 (1H, s)

15 (実施例 1 : 最終工程)

A 法

20 第 3 ブチル 4,5-ジシアノ-2-エトキシベンズエート (440mg) をジクロロメタン (3ml)、トリフルオロ酢酸 (3ml) に溶解し、室温 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、カルボン酸体 (350mg) を白色固体として得た。このものをジメチルホルムアミド (3ml) に溶解しトリエチルアミン (0.1ml)、ジエチルフォスフォノシアニデート (0.11ml)、2N-メチルアミンテトラヒドロフラン溶液を順次加え室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、アミド体(64mg(収率 38%))を得た。このものをエタノール(3ml)に溶解し酸化白金(20mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。不溶物を濾別後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール-アンモニア水) で精製し、アミジン体の位置異性体の混合物(17mg)を得た。このものをエタノール(3ml)に溶解し 3, 5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシフェナシルブロミド(30mg)を加え 30 分間加熱還流した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン-メタノール) で精製し、目的化合物(12mg(収率 7%))、を得た。

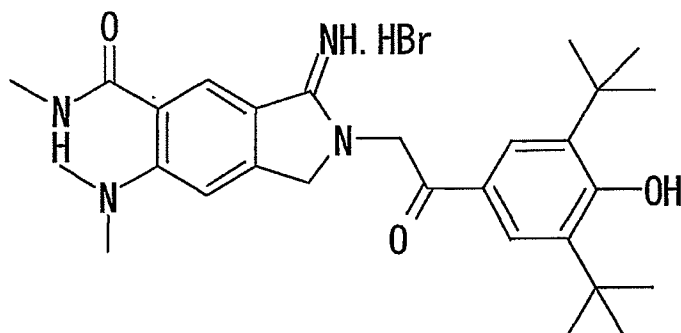
#### B 法

- 10 N5-メチル-3-アミノ-6-エトキシ-1H-5-イソインドールカルボキシアミド (389mg) と 3, 5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシフェナシルブロミドをエタノールに溶解し、30 分加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール) で精製し、目的化合物(614mg(収率 65. 7%))を得た。

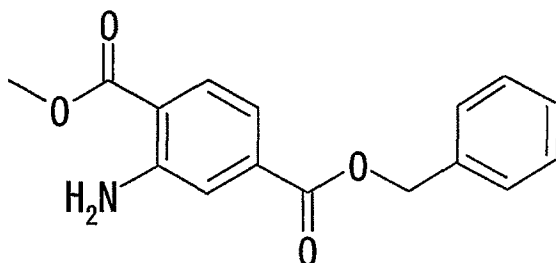
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  
 1. 39 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 42 (18H, s), 2. 83 (3H, d, J=4. 8Hz), 4. 28 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 84 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 54 (1H, s), 7. 77 (2H, s), 8. 20 (1H, q, J=4. 8Hz), 8. 55 (1H, s), 9. 13 (1H, br), 9. 82 (1H, br)  
 MS:m/e (ESI) 480. 3 (MH $^+$ )

- 20 <実施例 2>

2-[2-(3, 5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



(工程 1) 4-ベンジル 1-メチル 2-アミノテレフタレート



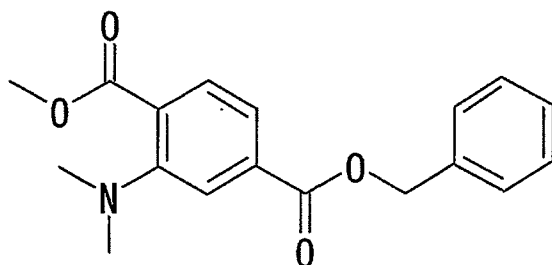
- 5 1-メチル 2-アミノテレフタレート (8.00g, 41.1mmol) をジメチルホルムアミド (80ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (6.25g, 45.1mmol)、ベンジルブロマイド (4.12ml, 43.1mmol) を加え室温で 15.5 時間攪拌した。過剰のトリエチルアミンを加え室温で更に 10 分攪拌した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲル-アルミナで濾過し、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物に IPE を加え結晶
- 10 化させ、濾取した。濾液を濃縮後同様の操作を 2 回繰り返し、標記化合物 (8.21g) を淡黄色粉末として得た。(収率 70%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

3.89 (3H, s), 5.34 (2H, s), 5.81 (2H, s), 7.28 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.32-7.46 (6H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

- 15 (工程 2) 4-ベンジル 1-メチル 2-(ジメチルアミノ)テレフタレート



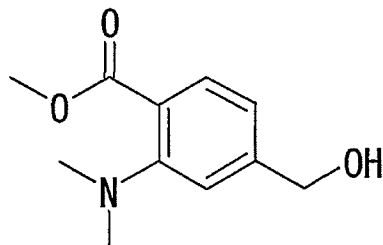


- 4-ベンジル 1-メチル 2-アミノテレフタレート (500mg, 1.75mmol) をギ酸 2ml に溶解し、37%ホルマリン (0.44ml, 5.26mmol) を加え 15 分加熱還流した。氷水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (137mg) を黄色油状物として得た。(収率 25%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

- 95 (6H, s), 3.94 (3H, s), 5.38 (2H, s),  
 10 7.32-7.48 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, s)

(工程 3) メチル 2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート



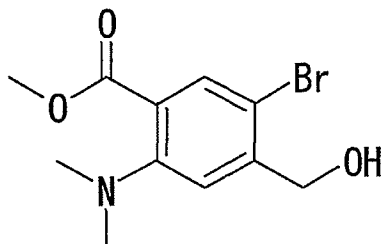
- 4-ベンジル 1-メチル 2-(ジメチルアミノ)テレフタレート (1.66g, 5.3mmol) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素 (0.20g) を加え、室温常圧で 15 時間接触還元を行った。触媒を濾別後、減圧下で溶媒を留去し淡黄色アモルファスを得た。これをテトラヒドロフラン (15ml) に溶解しトリエチルアミン (0.81ml, 5.8mmol) を加え氷冷、攪拌下クロロギ酸エチル (0.55ml, 5.8mmol) を滴下した。30 分攪拌後、析出物を濾別し、濾液を -40°C に冷却し攪拌した。水素

- 化ホウ素ナトリウム (0.44g, 11.6mmol) を水 5ml に溶解したものを滴下し、30 分かけて徐々に -20℃ に昇温した。反応液にアセトンを加え、不溶物を濾別後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、
- 5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製した。標記化合物 (1.02g) を淡黄色油状物として得た。(収率 92%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

2.93 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.89 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz)

- 10 (工程4) メチル 5-ブromo-2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート

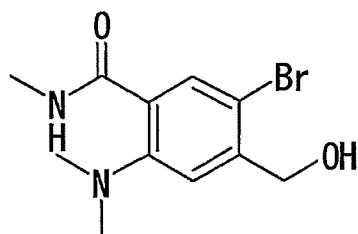


- メチル 2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート (1.023g, 4.9mmol) を塩化メチレン (15ml) とメタノール (6ml) の混合溶媒に溶解し、
- 15 炭酸カルシウム (2g) を加え攪拌し、
- ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロマイド (2.100g, 5.4mmol) を少量ずつ加え室温で 50 分攪拌した。反応液を濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄した。更に水層を塩化メチレンとメタノールの混合溶媒で抽出し、酢酸エチル層と合し、無水硫酸
- 20 マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (1.179g) を白色固体として得た。(収率 84%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13)  $\delta$  (ppm)

9.2 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.22 (1H, m), 7.86 (1H, s)

(工程5) N1-メチル-5-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド



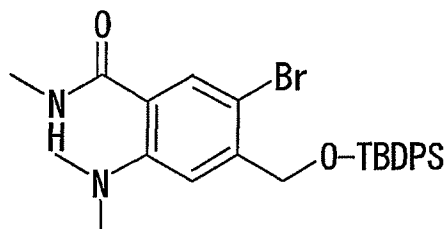
5

- メチル 5-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート (1.179g, 4.1mmol) をテトラヒドロフラン(10ml) とメタノール(10ml) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(9.8ml, 9.8mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液に 5 規定塩酸(9.8ml, 9.8mmol) を加え、減圧下で濃縮した。残渣にアセトニトリルを加え減圧下で濃縮し、同様の操作を 2 度繰り返した。残渣にアセトニトリル(20ml)、2.0M-ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(4.1ml, 8.2mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.11g, 8.2mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.69g, 8.2mmol) を順次加え室温で 20 時間攪拌した。不溶物を濾別後、反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えアルミナで濾過した。
- 10 濾液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標記化合物(1.222g) を白色固体として得た。
- 15 (収率 100%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13)  $\delta$  (ppm)

2.76 (6H, s), 3.02 (3H, d, J=4.4Hz), 4.71 (2H, s), 7.41 (1H, s), 8.29 (1H, s)

- 20 (工程6) N1-メチル-5-ブロモ-4-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

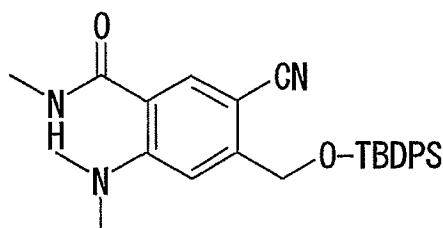


- 5 N1-メチル-5-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド (1.64g, 5.71mmol) をジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、氷冷下イミダゾール (0.47g, 6.9mmol)、第3ブチルクロロジフェニルシラン (1.78ml, 6.9mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (2.60g) を無色油状物として得た。 (収率 87%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

- 10 1.14 (9H, s), 2.82 (6H, s), 3.02 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.35-7.48 (7H, m), 7.64-7.75 (5H, m), 8.37 (1H, s)

(工程7) N1-メチル-4-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-5-シアノ-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド



- 15 N1-メチル-5-ブロモ-4-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (2.60g, 5.0mmol) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、シアニ化第一銅 (0.58g, 6.5mmol) を加え、180°C で5時間攪拌した。反応液に5%シアニ化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え酢酸エチルで抽出した。

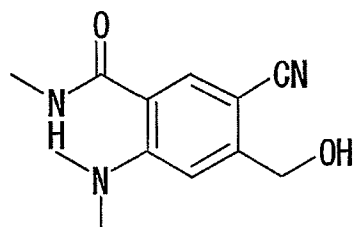
酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（1.91g）を微黄色油状物として得た。

（収率 81%）

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.14 (9H, s), 2.87 (6H, s), 3.02 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.34-7.51 (7H, m), 7.60-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, m), 8.11 (1H, s)

（工程 8）N1-メチル-5-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド



10

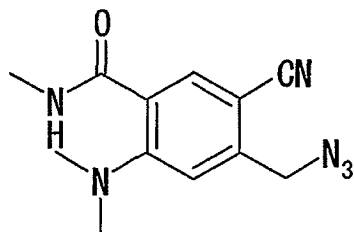
N1-メチル-4-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-5-シアノ-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (1.91g, 4.1mmol) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、酢酸 (0.64ml, 11.2mmol)、1.0M-フッ化テトラ n-ブチルアンモニウム (5.4ml, 5.4mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、n-ヘキサンを加え濾取した。標記化合物 (0.84g) を微黄色固体として得た。（収率 89%）

15

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

20 2.87 (6H, s), 3.02 (3H, d, J=5.2Hz), 4.89 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.66 (1H, m), 8.09 (1H, s)

（工程 9）N1-メチル-4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-(ジメチルアミノ)ベンズア

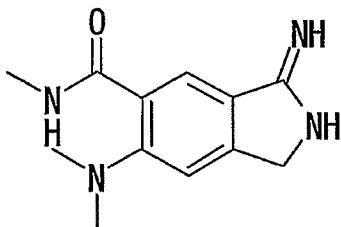
ミド

- 5 N1-メチル-5-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド (849mg, 3.6mmol) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデ-7-セン (0.77ml, 5.1mmol)、ジフェニルフォスフォルアジド (1.1ml, 5.1mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (755mg) を微黄色粉末として得た。(収率 80%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- 10 2.94 (6H, s), 3.03 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, m), 8.12 (1H, s)

(工程 10) N5-メチル-6-(ジメチルアミノ)-3-イミノ-5-イソインドリンカルボキシアミド



- 15 N1-メチル-4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (755mg, 2.9mmol) をメタノール 50ml に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水量) (0.2g) を加え、室温常圧で 30 分接触還元を行った。触媒を濾別後、減圧下で溶媒を留去し残渣に酢酸エチルを加え結晶化させた。これを濾取し標記化合物 (283mg) を微黄色粉末として得た。(収率 42%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

2. 77 (6H, s), 2. 80 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4. 42 (2H, s), 7. 20 (1H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 58 (1H, m)

(実施例 2 : 最終工程)

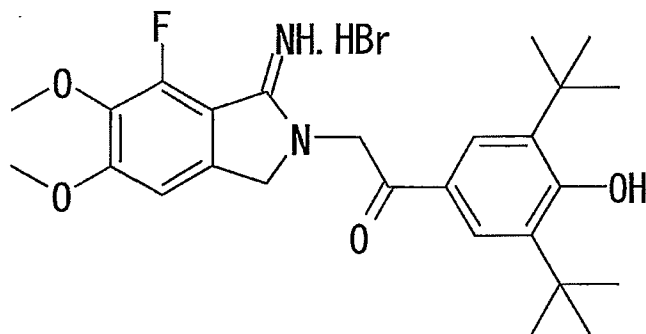
- 5 N5-メチル-6-(ジメチルアミノ)-3-イミノ-5-イソインドリンカルボキシアミド (150mg)、3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシフェニルプロミド (212mg) をジメチルフォルムアミド (6ml) に溶解し 14 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し目的化合物 (114mg) を淡黄色結晶として得た。(収率 31%)

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

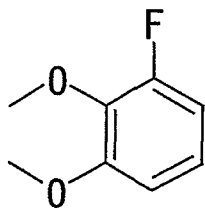
1. 44 (18H, s), 2. 80 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2. 94 (6H, s), 4. 75 (2H, s), 5. 46 (2H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 79 (2H, s), 8. 05 (1H, s), 8. 10 (1H, s), 8. 37 (1H, m), 8. 94 (1H, s), 9. 54 (1H, s)

<実施例 3>

- 15 1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) 1-フルオロ-2,3-ジメトキシベンゼン

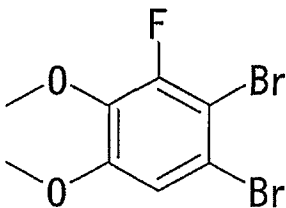


原料(30g, 0.234mol)をジメチルホルムアミド(400ml)に溶解し、氷冷撹拌下、ヨウ化メチル(32ml, 0.515mol)、炭酸カリウム(80.7g, 0.515mol)を加え、室温で18時間撹拌した。水(500ml)を加え、ジエチルエーテル(400ml×2)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(400ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物(淡黄色液体 34g, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.65-6.98 (3H, m)

(工程2) 1,2-ジブロモ-3-フルオロ-4,5-ジメトキシベンゼン



10

15

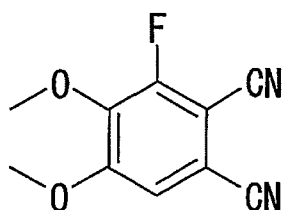
4-フルオロ-5,6-ジメトキシ-1H-3-イソインドールアミン(34g, 0.218mol)を酢酸(100ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(35.8g, 0.437mol)を加え、氷冷撹拌下、ブロミン(22.6ml, 0.458mol)の酢酸(100ml)溶液を45分間かけて滴下した。滴下後、75℃で10時間撹拌した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去し、得られた粗生成物をジエチルエーテル(400ml)に溶解し、飽和ヒドロサルファイトナトリウム水溶液(200ml)、飽和重曹水溶液(200ml)、飽和食塩水(200ml)で順に洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、粗目的物(淡黄色結晶 65.4g, 95.6%)を得た。次の反応にはこれ以上精製せずに用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

20

3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.99 (1H, s)

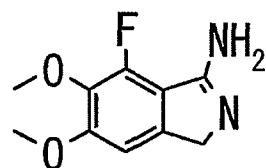


(工程 3) 3-フルオロ-4,5-ジメトキシフタロニトリル

5 1,2-ジブromo-3-フルオロ-4,5-ジメトキシベンゼン(40g, 0.127mol)をジメチルホルムアミド(300ml)に溶解し、室温撹拌下、CuCN(34.1g, 0.381mol)を加え、150℃で4時間撹拌した。氷令し、シアン化ナトリウム(44g)の水(600ml)溶液を加え、室温で10分間撹拌した後、酢酸エチル(500ml×3)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(500ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(白色結晶 12.0g, 46%)を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

3.99 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.05 (1H, s)

(工程 4) 4-フルオロ-5,6-ジメトキシ-1H-3-イソインドールアミン

15 3-フルオロ-4,5-ジメトキシフタロニトリル(450mg, 2.18mmol)をエタノール(50ml)に溶解し、酸化白金(0.1g)を加えた。常温常圧下において3日間接触水素還元を行った。セライトろ過により触媒を除去し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル:メタノール:27%アンモニア水=3:1:0.1)にて精製し標記化合物(褐色固体 200mg, 43%)を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

3. 76 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 4. 38 (2H, s), 7. 08 (1H, s)

(実施例 3 : 最終工程)

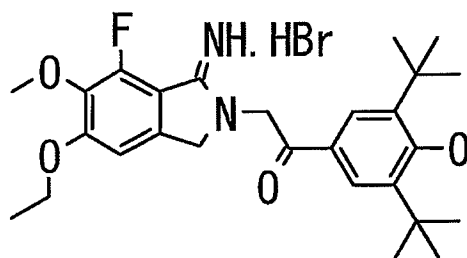
- 5 4-フルオロ-5, 6-ジメトキシ-1H-3-イソインドールアミン (50mg)、3, 5-ジ-第 3 ブチル 4-ヒドロキシフェナシルブロミド (93mg) をジメチルフォルムアミド (7ml) に溶解し室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 塩化メチレン-メタノール) にて精製し目的化合物 76mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 41 (18H, s), 3. 86 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 79 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 36 (1H, s)  
10 7. 75 (2H, s)

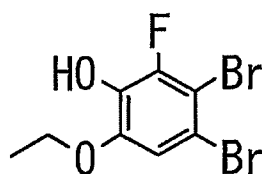
<実施例 4 >

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5-エトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-6-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; 臭化水素酸塩



15

(工程 1) 3, 4-ジブromo-6-エトキシ-2-フルオロフェノール



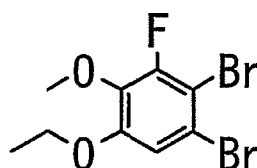
1, 2-ジブromo-3-フルオロ-4, 5-ジエトキシベンゼン (5g, 14. 5ml) をジクロロメタン (70ml) に溶解し、氷冷攪拌下、塩化アルミニウム (3. 9g, 29. 3mmol) を加えた。室

温で2時間30分攪拌した後、1N塩酸(70ml)を加え、酢酸エチル(70ml×2)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(50ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(4.31g, 94%)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 4.10 (2H, q, J=7.0Hz), 5.49 (1H, s), 6.95 (1H, s)

(工程2) 1,2-ジブromo-5-エトキシ-3-フルオロ-4-メトキシベンゼン



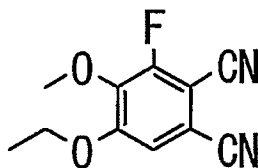
10 3,4-ジブromo-6-エトキシ-2-フルオロフェノール(3.8g, 12mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、ヨウ化メチル(1.5ml, 24mmol), 炭酸カリウム(3.3g, 24mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。水(80ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml×2)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(80ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(1.83g, 46.7%)を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 3.90 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.0Hz), 6.99 (1H, s)

(工程3) 5-エトキシ-3-フルオロ-4-メトキシフタロニトリル

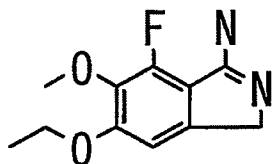


20 実施例3の工程3と同様の方法で合成し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 51 (3H, t, J=6.7Hz), 4. 05 (3H, s), 4. 16 (2H, q, J=6.7Hz), 7. 05 (1H, s)

(工程 4) 6-エトキシ-4-フルオロ-5-メトキシ-1H-3-イソインドールアミン



5 実施例 3 の工程 4 と同様の方法で合成し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 34 (3H, t, J=6.7Hz), 3. 76 (3H, s), 4. 08 (2H, q, J=6.7Hz), 4. 37 (2H, s), 7. 04 (1H, s)

(実施例 4 : 最終工程)

実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

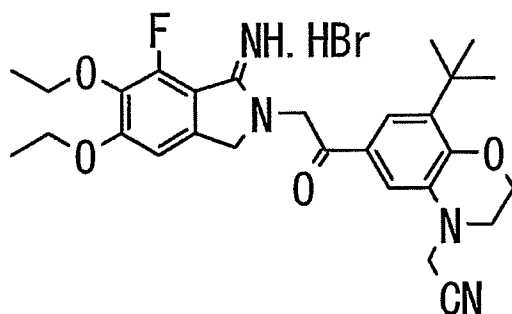
10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 34-146 (21H, m), 3. 87 (3H, s), 4. 22 (2H, q, J=7.0Hz), 4. 77 (2H, s), 5. 47 (2H, s)

7. 34 (1H, s), 7. 75 (2H, s), 9. 03 (1H, brs)

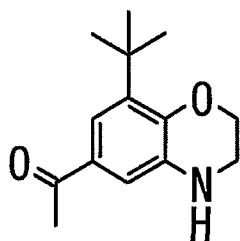
< 実施例 5 >

15 {8-第3ブチル 6-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-アセトニトリル;臭化水素酸塩



(工程 1) 1-[8-(第3ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イ

ル]-1-エタノン



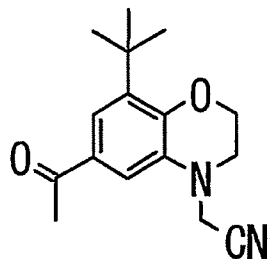
5 1-[3-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル]-1-エタノン (8.0g, 33.7mmol) のジメチルホルムアミド (200ml) 溶液に炭酸カリウム (4.65g, 33.7mmol)、1,2-ジブromoエタン (31.7g, 166.6mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で順次洗浄し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し 1-[4-(2-ブromoエトキシ)-3-(tert-ブチル)-5-ニトロフェニル]-1-エタノン 8.1g を得た。

10 本化合物 (8.1g, 23.5mmol) のトルエン (300ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (200mg) を加え水素気流下、室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去する事で標記化合物 5.1g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.38 (9H, s) 2.52 (3H, s) 3.46 (2H, t, J=6.8Hz) 4.31 (2H, t, J=6.8Hz) 7.12 (1H, d, J=2.0Hz) 7.34 (1H, d, J=2.0Hz)

(工程 2) [6-アセチル-8-(第 3 ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル]メチル シアニド

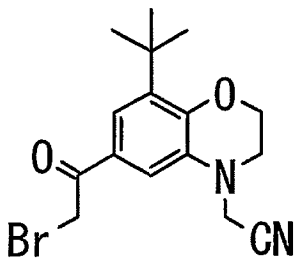


1-[8-(tert-ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]-1-エタノール (6.0g, 25.5mmol) のジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に炭酸カリウム (3.6g, 26mmol)、ブromoアセトニトリル (15.4g, 128.6mmol) を加え 90℃で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 6.9g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.39 (9H, s) 2.56 (3H, s) 3.42 (2H, t, J=6.8Hz) 4.24 (2H, s) 4.41 (2H, d, J=7.8Hz) 7.29 (1H, d, J=2.0Hz) 7.48 (1H, d, J=2.0Hz)

(工程 3) [6-(2-ブromoアセチル)-8-(第 3 ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル]メチル シアニド



[6-アセチル-8-(tert-ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル]メチル シアニド (0.5g, 1.8mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (0.76ml, 5.5mmol)、第 3 ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (0.73g, 5.5mmol) を加え同温で 30 分間攪拌した後、N-ブromosクシンイミド (0.49g, 2.7mmol) を加え更に 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 310mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1. 39 (9H, s) 3. 42 (2H, t, J=6. 8Hz) 4. 24 (2H, s) 4. 40 (2H, s) 4. 43 (2H, t, J=6. 8Hz) 7. 32 (1H, d, J=2. 0Hz) 7. 53 (1H, d, J=2. 0Hz)

(実施例 5 : 最終工程)

実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

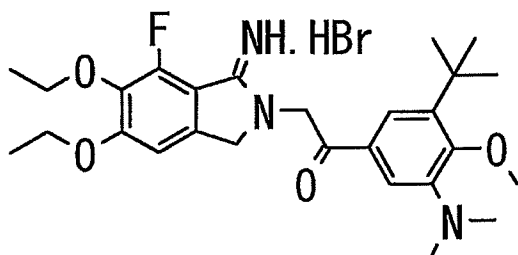
5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 29 (3H, t, J=7Hz), 1. 33-1. 42 (12H, m), 3. 30-3. 40 (2H, m),  
4. 11 (2H, q, J=7Hz), 4. 21 (2H, q, J=7Hz), 4. 40 (2H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 80 (2H, s),  
5. 45 (2H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 40-7. 42 (2H, m), 9. 03 (1H, br. s), 9. 34 (1H, br. s)

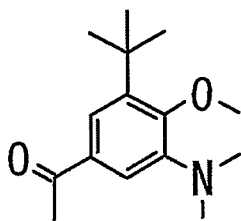
MS:m/e (ESI) 509. 3 (MH<sup>+</sup>)

10 <実施例 6 >

1-(3-第 3 ブチル 5-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



15 (工程 1) 1-[3-(第 3 ブチル)-5-(ジメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン



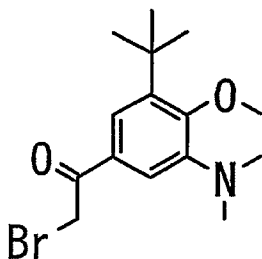
1-[3-アミノ-5-(第 3 ブチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン (6g, 21mmol) のジ

メチルホルムアミド(50ml)溶液に炭酸カリウム(8.5g, 62mmol)、ヨウ化メチル(8.8g, 62mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物1.9gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.40(9H, s) 2.58(3H, s) 2.83(6H, s) 3.88(3H, s) 7.47(1H, s) 7.59(1H, s)

(工程2) 2-ブロモ-1-[3-(第3ブチル)-5-(ジメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン



1-[3-(tert-ブチル)-5-(ジメチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン(1.9g, 7.63mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に氷冷下トリエチルアミン(3.2ml, 22.9mmol)、第3ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート(3.02g, 11.4mmol)を加え同温で30分間攪拌した後、N-ブロモスクシンイミド(2.7g, 15.2mmol)を加え更に30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物2.2gを白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.40(9H, s) 2.80(6H, s) 3.89(3H, s) 4.42(2H, s) 7.49(1H, s) 7.60(1H, s)

(実施例6:最終工程)

実施例3の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。



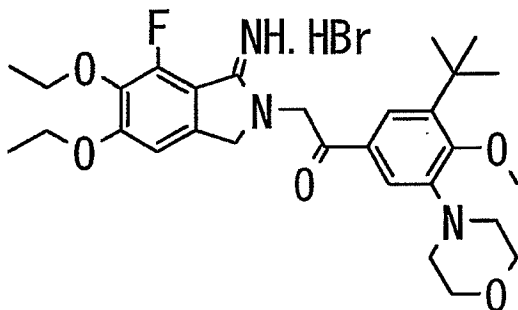
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

2.9 (3H, t, J=7.2Hz) 1.37 (9H, s) 1.39 (3H, t, J=7.2Hz) 2.74 (6H, s) 3.82 (3H, s) 4.14 (2H, q, J=7.2Hz) 4.21 (2H, q, J=7.2Hz) 4.77 (2H, s) 5.46 (2H, s) 7.32 (1H, s) 7.45 (1H, d, J=2.0Hz) 7.53 (1H, d, J=2.0Hz)

5 MS: m/e (ESI) 486.2 (MH<sup>+</sup>)

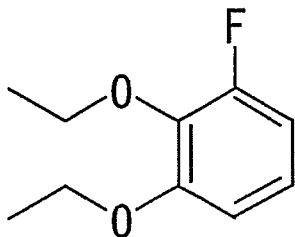
<実施例 7>

1-(3-第3ブチル 4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



10

(工程 1) 1,2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン



15

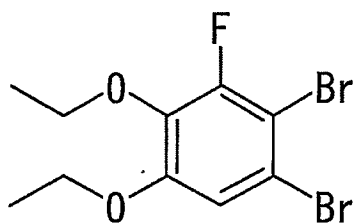
3-フルオロカテコール (1200g) を氷冷下ジメチルホルムアミド (2500ml) に溶解し炭酸カリウム (540g) を加えた後、ヨウ化エチルを徐々に加えた。反応液を一晩室温で攪拌した後、エーテル-ヘキサン溶液を加え水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記

化合物(269g)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 35 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 43 (3H, t, J=7. 0Hz), 4. 07 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 12 (2H, q, J=7. 0 Hz) 6. 65-6. 95 (3H, m)

5 (工程 2) 1, 2-ジブロモ-4, 5-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン

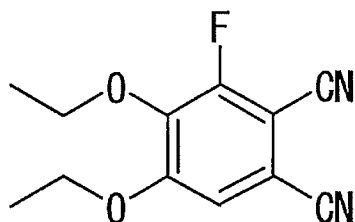


1, 2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン(269g)を(2000ml)の酢酸に溶解し酢酸ナトリウム(294. 5g)を加えた。150ml の酢酸に溶解したブロミン(178ml)を氷冷下徐々に滴下した。室温で一晩攪拌した後、70℃で14 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ炭酸カリウムを加えてPH を7 に調節し、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、標記化合物(480g)を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 35 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 43 (3H, t, J=7. 0Hz), 4. 04 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 11 (2H, q, J=7. 0 Hz) 6. 98 (1H, s)

15 (工程 3) 4, 5-ジエトキシ-3-フルオロフタロニトリル



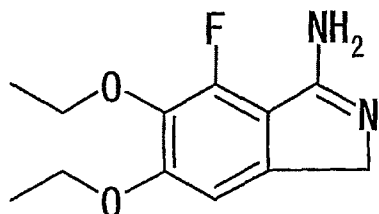
1, 2-ジブロモ-4, 5-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン(480g)をジメチルホルムアミド(1400ml)に溶解しシアン化銅(345g)を加え 150℃で3 時間攪拌した。反応液

に飽和アンモニア水溶液をを加え一晩攪拌した後、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物(513g)を白色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 38 (3H, t, J=7.0Hz), 1. 50 (3H, t, J=7.0Hz), 4. 16 (2H, q, J=7.0Hz), 4. 27 (2H, q, J=7.0 Hz) 7. 04 (1H, s)

(工程4) 5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1H-3-イソインドールアミン

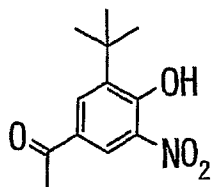


- 10 4,5-ジエトキシ-3-フルオロフタロニトリル(103g)を酢酸エチル-エタノール-メタノール(600ml-600ml-300ml)に溶解し酸化白金(8g)を加え、水素気流下、室温で4日間攪拌した。反応液をセライト濾過し有機層を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物(21g)を黄色結晶として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 23 (3H, t, J=7.0Hz), 1. 33 (3H, t, J=7.0Hz), 4. 01 (2H, q, J=7.0Hz), 4. 08 (2H, q, J=7.0 Hz) 4. 37 (2H, s), 6. 0 (2H, brs), 7. 05 (1H, s)

(工程5) 1-[3-(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン



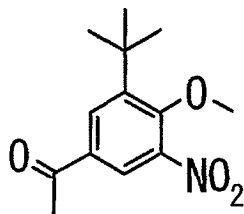
- 20 塩化アルミニウム (488 g) と塩化メチレン (1.8 l) の混合物に攪拌下 -60℃で塩

- 5 化アセチル (287 g) を加えた。2-第3ブチルフェノール (500 g) を  $-70^{\circ}\text{C}$  から  $-50^{\circ}\text{C}$  で加え 1.5 時間かけ  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温させた。反応混合物を氷中に注ぎ酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール (11) と炭酸カリウム (300 g) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液をに水を加え、濃塩酸により中和後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下濃縮した。濃縮液にヘキサンを加え生じた結晶を濾別し標記化合物 (352 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

- 10 1. 41 (3H, s), 2. 55 (3H, s), 6. 73 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 72 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7. 95 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

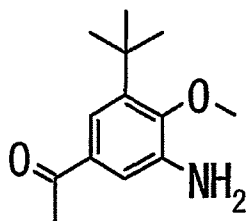
(工程 6) 1-[3-(第3ブチル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル]-1-エタノン



- 15 69 % 硝酸 8354 g)、水 (11)、塩化メチレン (21) の混合物に攪拌下  $10^{\circ}\text{C}$  から  $15^{\circ}\text{C}$  で 1-[3-(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン (739 g) を加えた。ジエチルエーテル (31)、無水酢酸 (28 ml) を加えた後、5 規定塩酸を  $10^{\circ}\text{C}$  から  $15^{\circ}\text{C}$  で加えた。反応混合物の温度を 1.5 時間かけ室温まで昇温後、氷水中に注いだ。混合物をジエチルエーテルにより抽出し有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去し標記化合物 (894g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

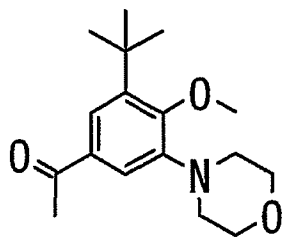
- 20 1. 44 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 8. 23 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8. 61 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11. 92 (1H, s)

(工程 7) 1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン

- 5 1-[3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-ニトロフェニル]-1-エタノン (850g)、塩化アンモニウム (723 g)、エタノール(4l)、水(1l)の混合物中に鉄粉(365 g)を 70℃ から 80℃で 1 時間かけ加えた。室温まで冷却した反応混合物を氷水と酢酸エチルの混合物中に注ぎセライトにより濾過した。母液の有機層を飽和食塩水により洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧下濃縮し生じた結晶を濾別し標記化合物 (362g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- 10 1. 40 (3H, s), 2. 54 (3H, s), 3. 76 (2H, br. s), 3. 83 (3H, s), 7. 26 (1H, d, J=2Hz), 7. 39 (1H, d, J=2Hz),

(工程 8) 1-[3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン

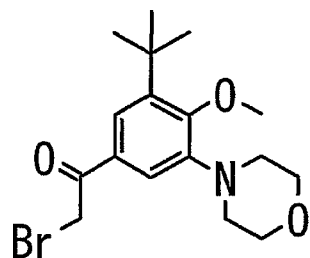
- 15 1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン(180g)をジメチルホルムアミド(800ml)に溶解しジブロモエーテル(125ml)炭酸カリウム(225g)、ヨウ化ナトリウム(12. 2g)を加え 80℃で 48 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、エーテルを 3l 加え水で 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘ

キサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物(76g)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 40 (9H, s) 2. 56 (3H, s) 3. 08 (4H, t, J=4. 4Hz) 3. 89 (4H, t, J=4. 4Hz) 3. 98 (3H, s)  
4. 8 (1H, d, J=2. 0Hz) 7. 65 (1H, d, J=2. 0Hz)

5 (工程 9) 2-ブロモ-1-[3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン



- 10 1-[3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン(76g)をテトラヒドロフラン(600ml)に溶解し氷零下、トリエチルアミン(110ml), 第3ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (75ml)を滴下した。反応液を氷零下で 30 分攪拌後、N-ブロモスクシンイミド(70g)を徐々に加えた。反応液を 30 分攪拌後エーテル 21 を加え水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物(33. 7g)を淡黄色結晶として得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 39 (9H, s) 3. 08 (4H, t, J=4. 8Hz) 3. 89 (4H, t, J=4. 8Hz) 3. 99 (3H, s) 4. 40 (2H, s) 7. 51 (1H, s) 7. 68 (1H, s)

(実施例 7 : 最終工程)

- 20 5, 6-ジエトキシ-4-フルオロ-1*H*-3-イソインドールアミン(20g), 2-ブロモ-1-[3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン(34. 2g)をジメチルフォルムアミド(300ml)に溶解し室温で 48 時間攪拌した。溶媒を減圧

留去後、残沙に酢酸エチル(500ml)を加え結晶化した。得られた結晶を濾過後、酢酸エチルで洗浄して目的化合物(40g)を白色結晶として得た。

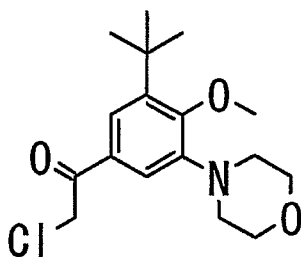
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 29 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ) 1. 36 (9H, s) 1. 39 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ) 2. 95~3. 12 (4H, m) 3. 75~3. 84 (4H, m) 3. 94 (3H, s) 4. 12 (2H, q) 4. 20 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ) 4. 78 (2H, s) 5. 46 (2H, s) 7. 33 (1H, s) 7. 49 (1H, s) 7. 59 (1H, s)

MS:  $m/e$  (ESI) 528. 2 (MH $^+$ )

<実施例 7、別法>

(工程 1) 2-クロロ-1-[3-(第 3 ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン



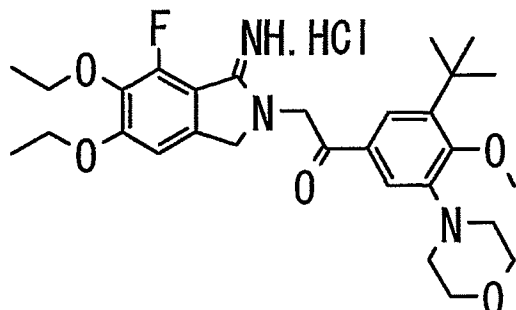
1-[3-(第 3 ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン (9. 5g) をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解し氷零下、トリエチルアミン(13ml)、第 3 ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (9. 8ml) を滴下した。反応液を氷零下で 30 分攪拌後、N-クロロスクシンイミド 5. 3g を徐々に加えた。反応液を 30 分攪拌後エーテル(21)を加え水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物(4. 87g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm)

1. 39 (9H, s) 3. 06~3. 14 (4H, m) 3. 86~3. 94 (4H, m) 3. 99 (3H, s) 4. 66 (2H, s) 7. 26 (1H, s) 7. 49 (1H, s) 7. 64 (1H, s)

(実施例 7、別法: 最終工程)

1-[3-(第3ブチル 4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;塩酸塩



- 5 5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1*H*-3-イソインドールアミン (3.2g)、2-ブromo-1-[3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル]-1-エタノン (4.8g) をジメチルフォルムアミド (15ml) に溶解し室温で 48 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残沙に酢酸エチルを 50ml 加え結晶化した。得られた結晶を濾過後、酢酸エチルで洗浄して目的化合物 (2.56g) を白色結晶として得た。

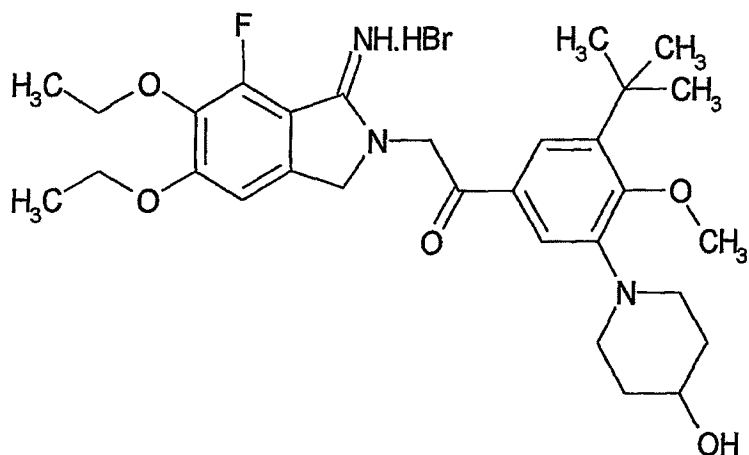
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

- 10 1.29 (3H, t, J=6.8Hz) 1.36 (9H, s) 1.39 (3H, t, J=6.8Hz) 2.95~3.04 (4H, m) 3.77~3.85 (4H, m) 3.94 (3H, s) 4.11 (2H, q) 4.20 (2H, q, J=6.8Hz) 4.77 (2H, s) 5.46 (2H, s) 7.32 (1H, s) 7.49 (1H, s) 7.59 (1H, s)

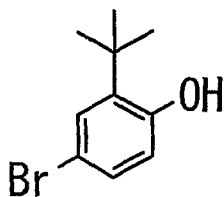
<実施例 8>

- 15 1-[3-(第3ブチル 5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩





(工程 1) 4-ブロモ-2-(第3ブチル)フェノール

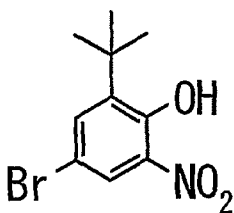


- 5 2-(第3ブチル)フェノール(489g)のアセトニトリル(4000ml)溶液に氷冷下 N-ブロモスクシンイミド(580g)を徐々に加える。20℃以下で4時間攪拌した後、反応液にエーテル(3000ml)を加え水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標記化合物(746g)を粗生成物として淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

- 10 1.20 (9H, s) 6.55 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) 7.15 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$ ) 7.34 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

(工程 2) 4-ブロモ-2-(第3ブチル)-6-ニトロフェノール



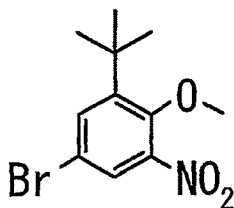
4-ブロモ-2-(第3ブチル)フェノール(485g)のヘキサン(3000ml)溶液に氷冷下、濃硝酸(112ml)を徐々に滴下した。20℃以下で2時間攪拌後、反応液にエーテル(2000ml)を加え水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にヘキサンを加えて析出する結晶を濾過し標記化合物(418g)を黄色結晶として得た。

5

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 40 (9H, s) 7. 64 (1H, d, J=2. 4Hz) 8. 14 (1H, d, J=2. 4Hz) 11. 47 (1H, s)

(工程3) 4-ブロモ-2-(第3ブチル)-6-ニトロフェニル メチル エーテル



10

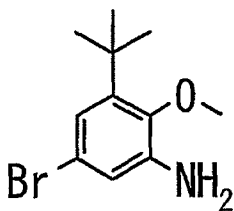
4-ブロモ-2-(第3ブチル)-6-ニトロフェノール(600g)のジメチルフォルムアミド(6000ml)溶液に炭酸カリウム(453g)、ヨウ化メチル(164ml)を加え 50℃で4時間攪拌した。反応液にエーテル(6000ml)を加え水で3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去する事で標記化合物(569g)を粗生成物として黄色油状物として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 39 (9H, s) 3. 80 (3H, s) 7. 61 (1H, d, J=2. 4Hz) 7. 76 (1H, d, J=2. 4Hz)

(工程4) 5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシアニリン

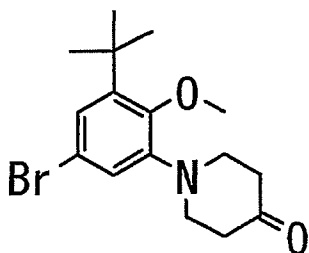


4-ブロモ-2-(第3ブチル)-6-ニトロフェニル メチル エーテル(20.6g)のメタノール-水(140ml-140ml)溶液に塩化アンモニウム 38g を加え加熱還流下、鉄(20g)を徐々に加えた。2時間加熱還流後、反応液をセライト濾過した。濾液を減圧留去後、残渣に酢エチを加え飽和食塩水で3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し粗生成物として標記化合物(16.65g)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.35(9H, s) 3.68(2H, bs) 3.76(3H, s) 6.78(1H, d, J=2.0Hz) 6.81(1H, d, J=2.0Hz)

(工程5) 1-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]-4-ピペリジノン



10

5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシアニリン(22g, 85mmol)の塩化メチレン(170ml)溶液に、室温で37%ホルムアルデヒド水溶液(7.6ml, 94mmol)および無水硫酸マグネシウム(43g)を順次加え同温で4h. 攪拌した。セライトを用いて濾過し、塩化メチレン(100ml)で洗浄した。得られたろ液を-70 度に冷却し、2-(トリメチルシリルオキシ)-1,3-ブタジエン(16.2ml, 92.3mmol)を加えた。さらに、1.0M Et<sub>2</sub>AlCl-Hex. 溶液(94ml, 94mmol)をゆっくり滴下し、徐々に室温まで昇温させながら12h. 攪拌した。反応終了後、氷冷下 Et<sub>2</sub>O で希釈し、水(16ml)をゆっくり滴下し、室温でさらに2h. 攪拌した。溶媒を減圧留去後、テトラヒドロフラン(170ml)を加えさらに氷冷下 1N 塩酸水溶液で PH を 1 にし、1h. 攪拌した。水で希釈後、NaHCO<sub>3</sub> 粉末を加え、溶液を塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、brine で洗浄した。無水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(9.0g)を褐色油状

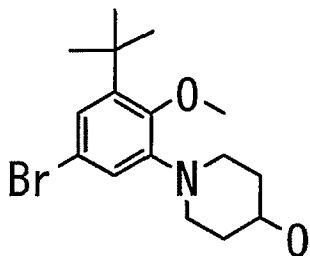
20

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 35 (9H, s), 2. 54-2. 70 (4H, m), 3. 25-3. 42 (4H, m), 3. 97 (3H, s), 6. 99 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 14 (1H, d, J=2. 4Hz).

5 (工程 6) 1-[5-ブロモ-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]-4-ピペリジノール



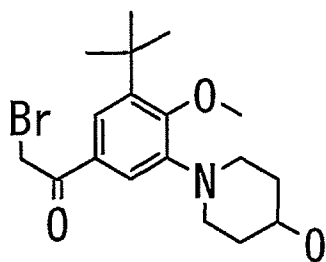
1-[5-ブロモ-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]-4-ピペリジノン (2. 0g, 5. 9mmol) のメタノール (12ml)-塩化メチレン (12ml) 混合溶液に、氷冷下 NaBH<sub>4</sub> (0. 23g, 6. 1mmol) を加えた。反応終了後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。

10 Brine で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (1. 3g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

15 1. 34 (9H, s), 1. 66-1. 82 (2H, m), 1. 96-2. 13 (2H, m), 2. 62-2. 79 (2H, m), 3. 25-3. 43 (2H, m), 3. 74-3. 87 (1H, m), 3. 89 (3H, s), 6. 97 (1H, s), 7. 07 (1H, s).

(工程 7) 2-ブロモ-1-[3-(第 3 ブチル)-5-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン



- 窒素気流下、1-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]-4-ピペリジノール(1.3g, 3.8mmol), トリブチル(1-エトキシビニル)tin(1.5g, 4.2mmol), テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(440mg, 0.38mmol) および CsF(1.27g, 8.4mmol) の 1,4-ジオキサン(8ml) 溶液を 100 度で 2.5h. 撹拌した。反応終了後、室温まで冷却し、Et2O で希釈し、セライトを用いて不溶物を濾過した。溶媒を減圧留去し、得られて粗成績体をテトラヒドロフラン(8ml)-H2O(0.8ml) に溶解し、氷冷下 N-ブromosuccinimide(0.75g, 4.2mmol) を加え、同温で 15min. 撹拌した。飽和 NaHCO3 水溶液および酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、brine で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(748mg, 51%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl3) δ (ppm)

1.39(9H, s), 1.68-1.85(2H, m), 1.98-2.12(2H, m), 2.68-2.84(2H, m), 3.29-3.47(2H, m), 3.77-3.90(1H, m), 3.99(3H, s), 4.40(2H, s), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 7.66(1H, d, J=2.0Hz)

(実施例 8 : 最終工程)

- 5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1H-3-イソインドールアミン(38mg, 0.16mmol) および 2-ブromo-1-[3-(第3ブチル)-5-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン(68mg, 0.18mmol) のジメチルホルムアミド(2ml) 溶液を室温で 62h. 撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: 塩化メチレン-メタノール)にて精製し目的化合物(57mg)を褐色アモルファス solid として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ (ppm)

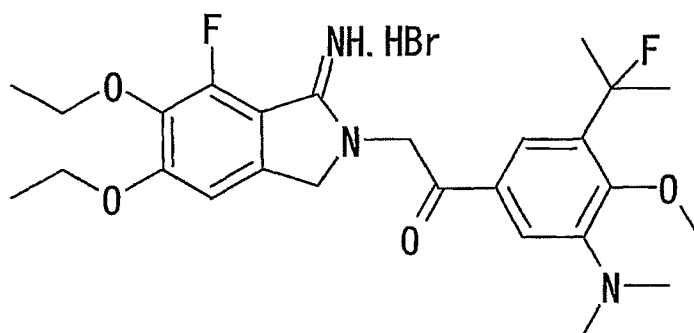
- 1.29(3H, t, J=6.8Hz), 1.36(9H, s), 1.40(3H, t, J=6.8Hz), 1.54-1.68(2H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.65-2.78(2H, m), 3.17-3.42(2H, m), 3.58-3.67(1H, m), 3.94(3H, s), 4.11(2H, q, J=6.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.8Hz), 4.73(1H, d, J=3.2Hz), 4.78(2H, s), 5.47(2H,

s), 7.34 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.95-9.11 (1H, m), 9.18-9.36 (1H, brs).

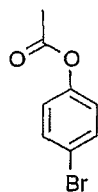
<実施例 9>

2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-[3-ジメチルアミノ-5-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-フェニル]-エタノン;臭化水素酸塩

5



(工程 1) 4-ブロモフェニル アセテート



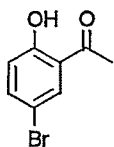
10

無水塩化アルミニウム (21g) を塩化メチレン (300 mL) に懸濁し氷例下、攪拌しながら塩化アセチル (12.3g) を加えた。混合物を氷冷下で 10 分間攪拌後、4-ブロモフェノール (24.5g) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌後、氷水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 23.9 g を油状物として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

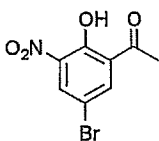
$\delta$ : 2.28 (3H, s), 6.98 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(工程 2) 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-1-エタノン

- 4-ブロモフェニル アセテート (23.9g) と無水塩化アルミニウム (30g) の混合物を 120-140 °C で 20 分間攪拌した。反応混合物を 60-80°C まで冷却し氷水を加え、  
5 酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄し無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物を油状物として 21 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ: 2.61 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.83 (1H, d, J=2Hz), 12.32 (1H, s)

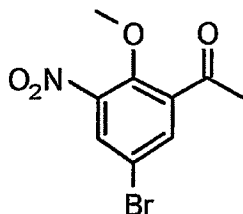
(工程 3) 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-エタノン

- 濃硝酸 12 mL 濃硫酸 12 mL の混合物を攪拌下 濃硫酸 80 mL 中の 1-(5-ブロモ-2-  
15 ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-エタノンに -5-0°C で 1 時間かけ加えた。混合物に氷水を加え酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 17.4 g を黄色結晶として得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.75 (3H, s), 8.13 (1H, d, J=2Hz), 8.32 (1H, d, J=2Hz), 12.90 (1H, s)

(工程 4) 1-(5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロフェニル)-1-エタノン

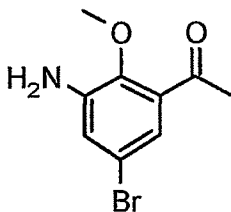


- 5 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-エタノン(17.4 g)、ジメチル硫酸(12.7g)、炭酸カリウム(13.8g)及びアセトン 200 mL の混合物を 15 時間加熱還流後、混合物に水を加え酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 16.2 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.65(3H, s), 3.95(3H, s), 7.91(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

- 10 (工程 5) 1-(3-アミノ-5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エタノン



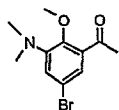
- 15 1-(5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロフェニル)-1-エタノン(16.2g)、濃塩酸 20 mL、メタノール 60 mL の混合物中に鉄(15g)を室温で加えた。混合物を 60°C で 1 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 12.8 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )



$\delta$  : 2.60 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.00 (2H, br. s), 6.99 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(工程 6) 1-[5-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-1-エタノン



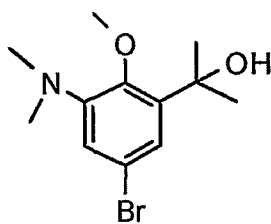
- 5 1-(3-アミノ-5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エタノン (12.8 g)、ヨードメタン (60 mL)、炭酸カリウム (14.4 g)、N,N-ジメチルホルムアミド 200 mL の混合物を 60-70°C で 2 時間攪拌した。混合物に水を加え酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 9.6 g を黄色油状物として得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 2.60 (3H, s), 2.82 (6H, s), 3.80 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(工程 7) 2-[5-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-プロパノール

- 15 ール



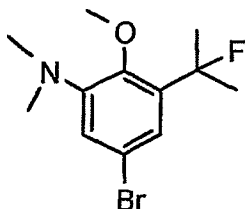
- 20 1-[5-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-1-エタノン (4 g) のジエチルエーテル溶液中に攪拌下 -70°C で臭化メチルマグネシウムのエーテル溶液を加えた。同温で 30 分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄後無水硫酸マグネシウムにより

乾燥させた。溶媒を減圧留去後、3.4 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.56 (3H, s), 1.58 (3H, s), 2.76 (6H, s), 3.91 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

- 5      (工程 8)  $N$ -[5-ブromo-3-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-2-メトキシフェニル]- $N,N$ -ジメチルアミン



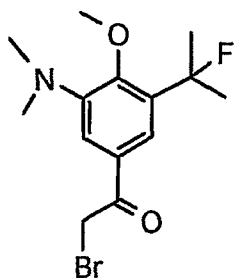
2-[5-ブromo-3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-プロパノール

- 10      (1 g) の塩化メチレン溶液中に氷冷攪拌下 ジエチルアミノサルファートリフル  
 オライド (620 mg) を加えた。氷冷下 30 分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルによ  
 り抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥  
 させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒:  
 $n$ -ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 680 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- 15       $\delta$ : 1.68 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.76 (6H, s), 3.78 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ),  
 7.24 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(工程 9) 2-ブromo-1-[3-(ジメチルアミノ)-5-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-4-  
 メトキシフェニル]-1-エタノン



実施例 8 の工程 7 と同様の方法で合成し、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  : 1.70 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.81 (6H, s), 3.79 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.56 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(実施例 9 : 最終工程)

実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

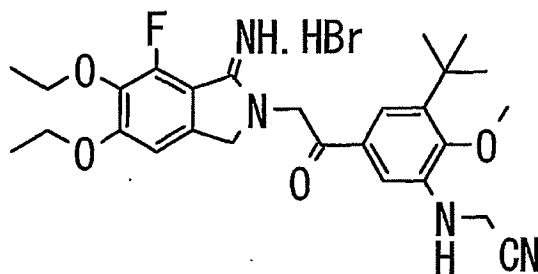
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

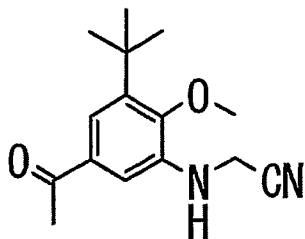
10 1.29 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.68 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.77 (6H, s), 3.83 (3H, s), 4.11 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.80 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.34 (1H, brs), 7.50 (1H, brs), 7.65 (1H, br. s)

MS:m/e (ESI) 490.4 ( $\text{MH}^+$ )

<実施例 10>

15 {3-第 3 ブチル 5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニルアミノ}-アセトニトリル;  
臭化水素酸塩

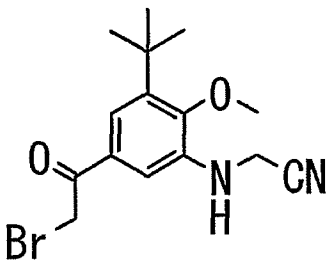


(工程 1) [5-アセチル-3-(第3ブチル)-2-メトキシアニリノ]メチル シアニド

- 5 1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン(2.0g, 9.0mmol)のジメチルフォルムアミド(50ml)溶液にブromoアセトニトリル(6ml)、炭酸カリウム 1.4g を加え 70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢エチを加え水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(3.2g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

- 10 1.39(9H, s) 2.59(3H, s) 3.77(3H, s) 4.20(2H, d, J=4.0Hz) 4.37-4.48(1H, m) 7.25(1H, d, J=2.0Hz) 7.52(1H, d, J=2.0Hz)

(工程 2) [5-(2-ブromoアセチル)-3-(第3ブチル)-2-メトキシアニリノ]メチル シアニド

- 15 [5-アセチル-3-(第3ブチル)-2-メトキシアニリノ]メチル シアニド(3.2g, 12.3mmol)のテトラヒドロフラン溶液にトリエチルアミン(3.7g, 36.9mmol)第3ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート(6.5g, 24.6mmol)を加え氷冷下30分攪拌した後、N-ブromosuccinimide(2.6g, 14.8mmol)を加え

氷冷下 2 時間攪拌した。

反応液に酢エチを加え水、飽和食塩水で順次洗浄し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(2.9g)を黄色油状物として得た。

5

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.41 (9H, s) 3.79 (3H, s) 4.19 (2H, d, J=4.0Hz) 4.43 (2H, s) 4.37-4.48 (1H, m) 7.27 (1H, d, J=2.0Hz) 7.58 (1H, d, J=2.0Hz)

(実施例 10 : 最終工程)

10 [5-(2-プロモアセチル)-3-(第3ブチル)-2-メトキシアニリノ]メチルシアニド(500mg, 1.4mmol)、5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1*H*-3-イソインドールアミン(340mg, 1.4mmol)をジメチルフォルムアミド(20ml)に溶解し室温で14時間攪拌した後、有機層を減圧留去し残渣をNAMシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: 酢酸エチル-メタノール)にて精製した。得られた粗生成物を酢酸エチルから再結晶し目的化合物(320mg)を淡黄色結晶として得た。

15

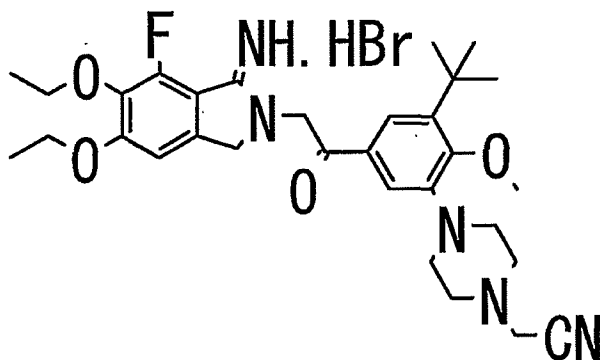
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.29 (3H, t, J=7Hz) 1.35-1.42 (12H, m) 3.72 (3H, s) 4.11 (2H, q, J=7Hz)  
4.21 (2H, q, J=7Hz) 4.36 (2H, m) 4.81 (2H, s) 5.49 (2H, s) 6.15 (1H, m) 7.32 (1H, br. s) 7.34 (1H, br. s) 7.39 (1H, br. s)

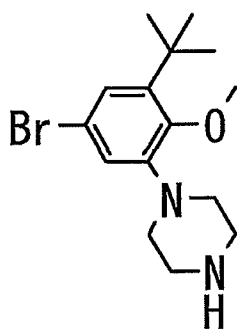
20 MS: *m/e* (ESI) 497.2 (MH<sup>+</sup>)

<実施例 11>

(4-{3-第3ブチル 5-[2-5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-アセトニトリル;臭化水素酸塩



(工程 1) 1-[5-ブロモ-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン

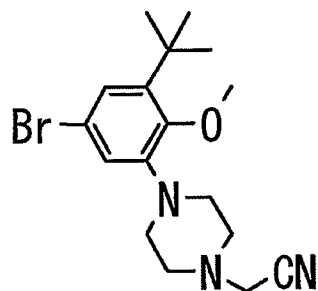


- 5 5-ブロモ-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシアニリン (311g) と ビス (2-クロロエチル) アミン ハイドロジェンクロリド (251g) を 1,2-ジクロロベンゼン 4L にサスペンションにし、外温 200 °C で 22 時間激しく攪拌した。室温に戻した後、炭酸カリウム (620g) と水を加え塩化メチレン (6L) で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し黒色油状物 (460g) を得た。NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (161g) を黒紫色個体として得た (41%)。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.34 (9H, s), 1.74 (1H, brs), 2.99–3.09 (8H, m), 3.90 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

(工程 2) 2-{4-[5-ブロモ-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}ア

セトニトリル

- 1-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン (550mg)、炭酸カリウム (302mg)、ジメチルホルムアミド (7ml)、ブromoアセトニトリル (0.12ml)
- 5 を混ぜ、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を薄め、不溶物を濾過後、濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (480mg) を無色結晶として得た (78%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

- 1.35 (9H, s), 2.89 (4H, brs), 3.18 (4H, brs), 3.69 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (1H, d, J=2.4Hz).
- 10

(実施例 11 : 最終工程)

- 2-{4-[5-(2-ブromoアセチル)-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}アセトニトリル (361mg)、5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1H-3-イソインドールアミン (201mg) をジメチルホルムアミド (13ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去後、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール) にて精製し淡褐色油状物とした後、これをアセトニトリル-エーテルから結晶化し無色結晶 (372mg) を得た (68%)。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)

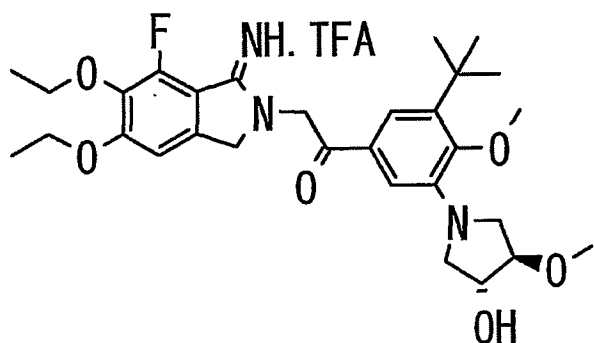
- 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.37 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 2.71 (4H, brs), 3.06 (4H, brs), 3.83 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.79 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.34 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.59 (1H, d, J=2.0Hz), 9.05 (1H, brs)
- 20

), 9.27 (1H, brs).

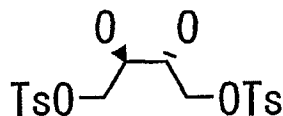
MS: m/e (ESI) 566.3 (MH<sup>+</sup>)

<実施例 12>

5 1-[3-第3ブチル 5-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; トリフルオロ酢酸塩



(工程 1) (2R, 3R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-[[ (4-メチルフェニル) スルフォニル] オキシ]ブチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート



10

(4*R*, 5*S*)-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチルフェニル) スルフォニル]オキシ-1, 3-ジオキソラン-4-イル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (5.07g, 10.8mmol) のテトラヒドロフラン (50ml)-10%過塩素酸水 (50ml) 混合溶媒を 50 度で 7h. 攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、酢酸エチルで抽出後、brine で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (5.14g) を得た。本成績体はさらなる精製をせずに次の反応に用いた。

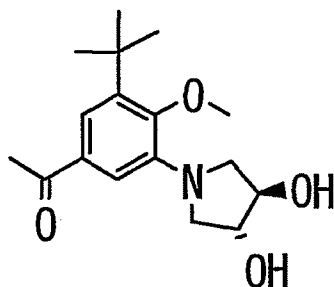
15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)



2. 45 (6H, s), 3. 87-3. 93 (2H, m), 4. 06 (4H, d, J=6. 0Hz), 7. 436 (4H, d, J=8. 0Hz), 7. 78 (4H, d, J=8. 0Hz).

(工程 2) 1-{3-(第 3 ブチル)-5-[(3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン



5

窒素気流下、1-[3-アミノ-5-(第 3 ブチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン (2. 0g, 9. 0mmol), (2R, 3R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-[(4-メチルフェニル)スルフォニル]オキシ}ブチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (5. 14g), NaI (0. 27g, 1. 8mmol) および NaHCO<sub>3</sub> (1. 9g) の EtOH (40ml) 懸濁液を 48h. 加熱還流した。EtOH を減圧留去後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。Brine で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 0. 5%メタノールを含む、Hex. -酢酸エチル 1:2 から 1:3 の溶出部より標記化合物 (1. 32g, 48%) を黄色粘性油状物として得た。

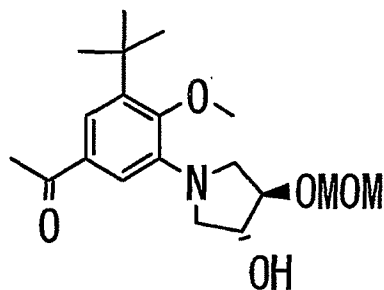
10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

15

1. 41 (9H, s), 2. 56 (3H, s), 3. 04-3. 22 (2H, m), 3. 59-3. 78 (5H, m), 4. 23-4. 37 (2H, m), 7. 35 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 51 (1H, d, J=2. 0Hz).

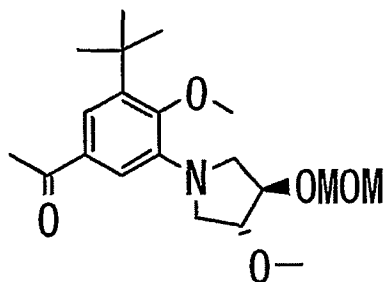
(工程 3) 1-{3-(第 3 ブチル)-5-[(3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン



- 5 1-{3-(第3ブチル)-5-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン(1.32g, 4.29mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(2.3ml, 13mmol)を加えさらに MOMCl(0.49ml, 6.5mmol)を滴下し、同温で10分さらに室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(496mg, 33%)を淡黄色油状物として得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)  
1.39(9H, s), 2.56(3H, s), 3.24-3.36(2H, m), 3.46(3H, s), 3.49-3.62(2H, m), 3.70(3H, s), 3.99-4.08(1H, m), 4.26-4.36(1H, m), 4.68-4.80(2H, m), 7.34(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=2.0Hz).

- 15 (工程4) 1-{3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-[(3R,4R)-3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]フェニル}-1-エタノン



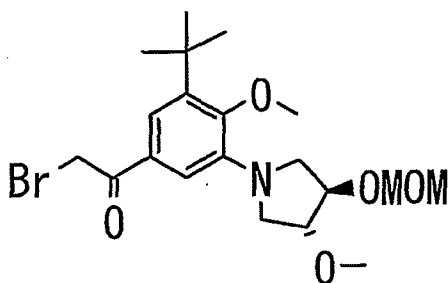
1-{3-(第3ブチル)-5-[(3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン

- (496mg, 1.41mmol) のトルエン(3ml)-50%NaOH 水溶液(3ml)の混合溶媒に、テトラノ  
 ルマルブチルアンモニウムブロミド(227mg, 0.704mmol) およびヨウ化メチル  
 5 (0.18ml, 2.9mmol)を室温で順次加え 64 時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで  
 抽出し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去  
 し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)  
 にて精製し標記化合物(397mg, 77%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

- 10 1.40(9H, s), 2.56(3H, s), 3.17-3.26(2H, m), 3.40(3H, s), 3.42(3H, s), 3.48-3.60(2H, m), 3.71(3H, s), 3.90-3.98(1H, m), 4.22-4.28(1H, m), 4.67-4.77(2H, m), 7.34(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=2.0Hz).

(工程5) 2-ブロモ-1-{3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-[(3R, 4R)-3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]フェニル}-1-エタノン



15

1-{3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-[(3R, 4R)-3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]フェニル}-1-エタノン

- (397mg, 1.09mmol) のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、氷冷下トリエチルアミン  
 (0.46ml, 3.3mmol) および第3ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォ  
 20 ネート (0.37ml, 1.6mmol)を順次滴下し、同温で 20 分撹拌した。引き続き N-ブロ  
 モスクシンイミド(290mg, 1.63mmol)を加え、同温で 15 分撹拌した。反応終了後、

飽和重曹水および酢酸エチルで希釈し有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物（434mg, 90%）を淡黄色油状物として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 41 (9H, s), 3. 16-3. 27 (2H, m), 3. 41 (3H, s), 3. 43 (3H, s), 3. 48-3. 60 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 90-3. 97 (1H, m), 4. 22-4. 30 (1H, m), 4. 42 (2H, s), 4. 69-4. 78 (2H, m), 7. 37 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 54 (1H, d, J=2. 0Hz).

（実施例 1 2 : 最終工程）

- 10 5, 6-ジエトキシ-4-フルオロ-1*H*-3-イソインドールアミン (211mg, 0. 887mmol) および 2-ブロモ-1-{3-(第 3 ブチル)-4-メトキシ-5-[(3*R*, 4*R*)-3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ) テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル] フェニル}-1-エタノン (434mg, 0. 977mmol) のジメチルホルムアミド (4ml) 溶液を室温で 17h. 攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 15 （溶媒：酢酸エチル-メタノール）にて精製し標記化合物の MOM 保護体 (543mg) を得た。引き続き、本成績体をトリフルオロ酢酸 (3ml)-H<sub>2</sub>O (3drops) に溶解し、室温で 4. 5h. 攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた成績体を少量の NAM シリカゲルを用い濾過した。塩化メチレン-メタノール (20:1 から 10:1) 溶出部を減圧留去し、さらにジエチルエーテル中で粉碎した。得られた結晶を乾燥し、目的化合物
- 20 (340mg, 57%) を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)

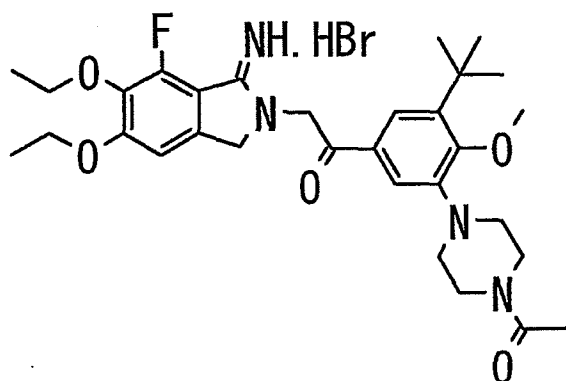
1. 29 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 39 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 91-2. 99 (1H, m), 3. 03-3. 12 (1H, m), 3. 30 (3H, s), 3. 40-3. 58 (2H, m), 3. 63 (3H, s), 3. 71-3. 79 (1H, m), 4. 10 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 10-4. 30 (3H, m), 4. 78 (2H, s), 5. 25 (1H, brs), 5. 38-5. 60 (2H, m), 7. 30 (1

25 H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 41 (1H, s), 8. 99-9. 12 (1H, m), 9. 20-9. 40 (1H, m).

MS: *m/e* (ESI) 558. 3 (MH<sup>+</sup>)

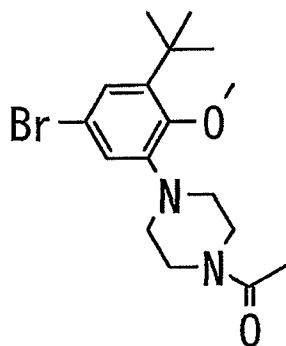
## &lt;実施例 13&gt;

1-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-5-第3ブチル 4-メトキシフェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



5

(工程 1) 1-{4-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-1-エタノン



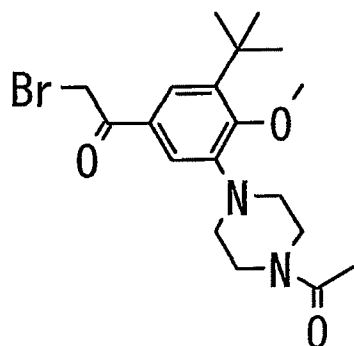
10

1-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン (370mg)、トリエチルアミン(0.32m)の塩化メチレン(8ml)溶液に、アセチルクロリド(0.10ml)を混ぜ、室温で3時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を薄め、不溶物を濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(338mg)を無色結晶として得た(81%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 35 (9H, s), 2. 14 (3H, s), 2. 96-3. 06 (4H, m), 3. 62 (2H, t, J=5. 0Hz), 3. 78 (2H, brs), 3. 91 (3H, s), 6. 93 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 13 (1H, d, J=2. 4Hz).

(工程 2) 1-[3-(4-アセチルピペラジノ)-5-(第 3 ブチル)-4-メトキシフェニル]-2-ブromo-1-エタノン



5

1-{4-[5-ブromo-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-1-エタノン (338mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (159mg)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (324mg)、フッ化セシウム (306mg) を脱気したジオキサン (9ml) に加え窒素気流下 95℃ で 3 時間攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチルで薄め Celite 濾過し、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン 7ml, H<sub>2</sub>O 0.7ml に溶解し 0℃ に冷却後、N-ブromosuccinimide 179mg を加えた。5 分後に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>aq を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (313mg) を淡褐色油状物として得た (NMR によると分離困難な bypro 含んでいた)。このまま次反応に用いた。

15

(実施例 13 : 最終工程)

不純物を含む 1-[3-(4-アセチルピペラジノ)-5-(第 3 ブチル)-4-メトキシフェニル]-2-ブromo-1-エタノン (209mg (前反応の 313mg の一部))、5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1H-3-イソインドールアミン (73mg) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去後、残渣を NAM シリ

20

カゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール) にて精製し淡褐色個体とした後、アセトニトリル-エーテルから再結晶化し無色結晶 (83mg) を得た (1-{4-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-1-エタノンより 21%)。

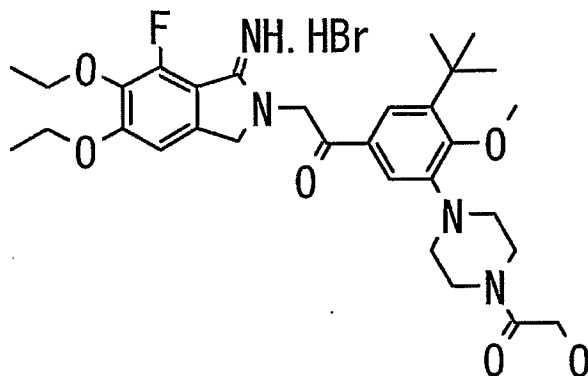
5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1. 37 (9H, s), 1. 40 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2. 04 (3H, s), 2. 93 (2H, brs), 2. 99 (2H, brs), 3. 65 (4H, brs), 3. 96 (3H, s), 4. 11 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 79 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 49 (1H, sz), 7. 61 (1H, s), 9. 05 (1H, brs), 9. 27 (1H, brs).

10 MS:  $m/e$  (ESI) 569. 4 (MH $^+$ )

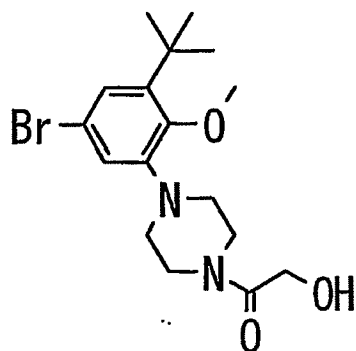
<実施例 1 4>

1-{3-第3ブチル 1-5-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; 臭化水素酸塩



15

(工程 1) 1-{4-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-2-ヒドロキシ-1-エタノン



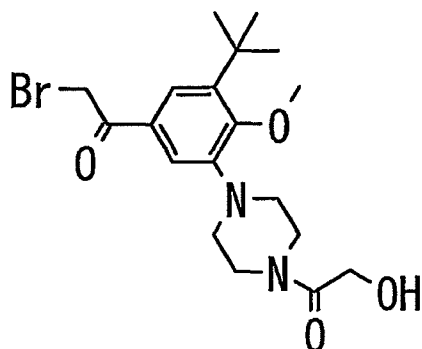
1-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン(360mg), トリエ  
 チルアミン(0.31ml)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml 溶液に、氷冷下アセトキシアセチルクロリド  
 (0.14ml)を加え、室温に戻し1時間攪拌した。食塩水で反応停止後、酢酸エチル  
 5 で抽出し、赤色油状の粗生成物 2-[4-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェ  
 ニル]ピペラジノ]-2-オキソエチル アセテートを得た。この粗生成物をメタノー  
 ル 2.5ml に溶解し炭酸カリウム(167mg)を加えた。15 分後、食塩水を加え酢酸エ  
 チルで抽出し減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒:  
 n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 285mg を淡橙色結晶 として得た  
 10 (67%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.35(9H, s), 3.05(4H, t, J=4.4Hz), 3.44(2H, t, J=5.2Hz), 3.84(2H, brs), 3.90(3H, s)  
 , 4.21(2H, s), 6.93(1H, d, J=2.4Hz), 7.14(1H, d, J=2.4Hz).

(工程2) 2-ブロモ-1-[3-(第3ブチル)-5-(4-グリコロイルピペラジノ)-4-メト  
 15 キシフェニル]-1-エタノン





- 5 1-{4-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-2-ヒドロキシ-1-エタノン(285mg), テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(128mg), トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(267mg), フッ化セシウム(247mg)を脱気したジオキサン 8ml に加え N<sub>2</sub> 下 90℃で 3.5 時間攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチルで薄めセライト濾過し、濾液を減圧留去した。残渣を THF 6ml, H<sub>2</sub>O 0.6ml に溶解し 0℃に冷却後、N-ブロモスクシンイミド(151mg)を加えた。5 分後に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>aq を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 186mg を無色結晶 として得た(59%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.40(9H, s), 3.10(4H, brs), 3.48(2H, t, J=4.8Hz), 3.88(2H, brs), 4.00(3H, s), 4.23(2H, s), 4.39(2H, s), 7.50(1H, d, J=2.2Hz), 7.72(1H, d, J=2.2Hz).

(実施例 14 : 最終工程)

- 15 実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ (ppm)

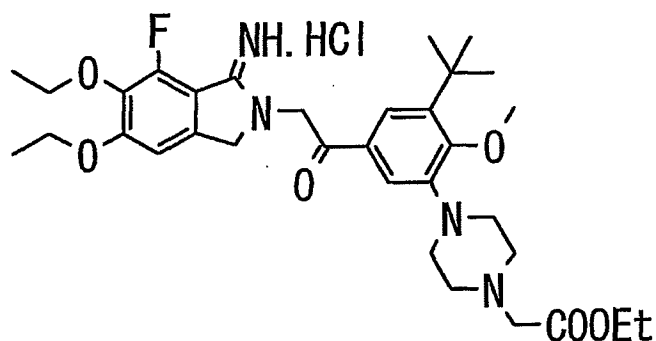
- 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(9H, s), 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 2.98(4H, brs), 3.57(2H, brs), 3.70(2H, brs), 3.96(3H, s), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 4.12(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.79(2H, s), 5.47(2H, s), 7.34(1H, s), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.61(1H, d, J=2.0Hz), 9.05(1H, brs), 9.27(1H, brs).
- 20

MS:m/e (ESI) 585.3 (MH<sup>+</sup>)

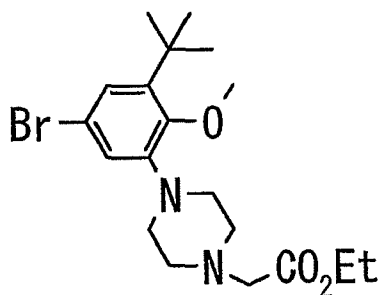
<実施例 15>

(4-{3-第3ブチル 5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシフェニル}-ピペラジン-1-イル

5. 1)-酢酸エチルエステル;2 塩酸塩

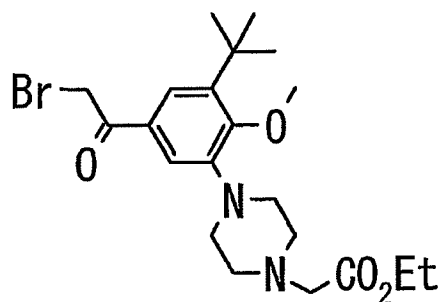


(工程 1) エチル 2-{4-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン-1-イル}アセテート



10 1-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン(750mg)、炭酸カリウム(411mg)、エチル ブロモアセテート (0.27ml)をジメチルホルムアミド(4ml)中、室温で1日攪拌した。酢酸エチルで反応液を薄め、不溶物を濾過後濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(715mg)を淡赤色油状物として得た(75%)。

15 (工程 2) エチル 2-{4-[5-(2-ブromoアセチル)-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェ

ニル]ピペラジノ}アセテート

- エチル 2-{4-[5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}アセテート (715mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (300mg)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (625mg)、フッ化セシウム (578mg) を脱気したジオキサン(12ml)に加え窒素気流下 90 °C で 3.5 時間攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチルで薄めセライト濾過し、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン(8ml)、H<sub>2</sub>O(0.8ml)に溶解し 0 °C に冷却後、N-ブロモスクシンイミド (339mg) を加えた。5 分後に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>aq を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物(512mg)を淡褐色油状物として得た (65%)。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)  
 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.39 (9H, s), 2.82 (4H, brs), 3.16 (4H, brs), 3.32 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=7.2Hz), 4.40 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz).

(実施例 15 : 最終工程)

- (方法 1) エチル 2-{4-[5-(2-ブロモアセチル)-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}アセテート (480mg)、5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1*H*-3-イソインドールアミン(251mg)をジメチルホルムアミド (10ml)に溶解し室温で一晩攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去後、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール) にて精製し淡褐色個体 (530mg) とした後、これを酢酸エチル-エーテル-n-ヘキサンで trituration し無色の個体 (513 mg) を得た。さらに、エタノール少量に溶解後、4 規定塩酸-酢酸エチル (6ml) を加え 5 分後に溶媒を留去した。残渣をエタノール-エーテルから結晶化し、目的  
 5 化合物 (511mg) をほぼ無色の結晶 として得た (71%)。

(方法 2) 第 3 ブチル 2-(4-{3-(第 3 ブチル)-5-[2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオ  
 ロ-1-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-2-イソインドリル) アセチル]-2-メトキシフェ  
 ニル} ピペラジノ) アセテート、ハイドロジェン ブロミド塩 (49mg) にエタノール  
 (2. 5ml) と 4 規定塩酸-ジオキサン (2. 5ml) を加え、室温で 3 日攪拌した。反応液  
 10 を減圧留去後、エタノールを加え再度濃縮した。残渣をエーテルで trituration  
 し濾過後乾燥し、目的物の無色個体 (40mg) を得た (86%)。

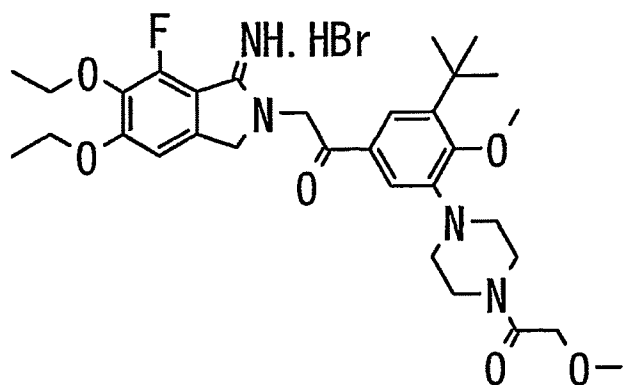
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1. 25 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 29 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 40 (3H, t, J=7. 0Hz), 3. 02  
 -3. 70 (10H, m), 3. 93 (3H, s), 4. 11 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 18-4. 25 (4H, m), 4. 28 (1H, brs),  
 15 4. 80 (2H, s), 5. 54 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 50 (1H, s), 7. 64 (1H, s), 9. 08 (1H, brs), 9. 37  
 (1H, brs).

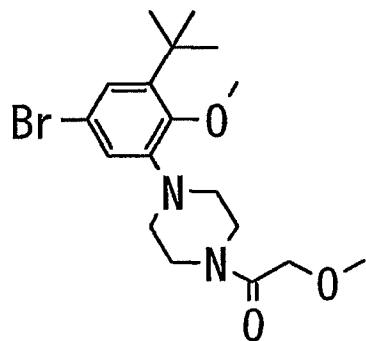
MS:m/e (ESI) 613. 4 (MH<sup>+</sup>)

<実施例 1 6>

1-{3-第 3 ブチル 4-メトキシ-5-[4-(2 メトキシ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-  
 20 フェニル]-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインド  
 ール-2-イル 1)-エタノン; 臭化水素酸塩



(工程 1) 1-[4-[5-ブromo-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ]-2-メトキシ-1-エタノン

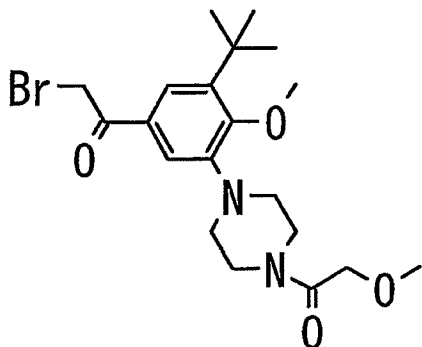


- 5 1-[5-ブromo-3-(第 3 ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジン (850mg)、トリエチルアミン (0.73ml) の塩化メチレン (12ml) 溶液に、氷冷下メトキシアセチルクロリド (0.28ml) を加え、室温に戻し 1 時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を薄め、不溶物を濾過後、濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (730mg) を淡赤色結晶として得た (70%)。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.35 (9H, s), 3.03 (4H, brs), 3.45 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 3.79 (2H, brs), 3.91 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=2.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz).

(工程 2) 2-ブromo-1-[3-(第 3 ブチル)-4-メトキシ-5-[4-(2-メトキシアセチル)

ピペラジノ]フェニル}-1-エタノン

- 1-4-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-2-メトキシ  
 5 -1-エタノン(730mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(317mg)、  
 トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(660mg)、フッ化セシウム(611mg)を脱気  
 したジオキサン(16ml)に加え窒素気流下90℃で4時間攪拌した。室温に戻した後、  
 酢酸エチルで薄めセライト濾過し、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフ  
 ラン(12ml)、H<sub>2</sub>O(1ml)に溶解し0℃に冷却後、N-ブロモスクシンイミド(390mg)  
 10 後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：  
 n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(597mg)を淡緑色油状物として得  
 た(NMRによると分離困難な bypro 含んでいた)。このまま次反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1. 40(9H, s), 3. 08(4H, brs), 3. 45(3H, s), 3. 70(2H, brs), 3. 82(2H, brs), 4. 00(3H, s),  
 15 4. 16(2H, s), 4. 40(2H, s), 7. 50(1H, d, J=2. 0Hz), 7. 71(1H, d, J=2. 0Hz).

(実施例16：最終工程)

- 2-ブromo-1-{3-(第3ブチル)-4-メトキシ-5-[4-(2-メトキシアセチル)ピペラジ  
 ノ]フェニル}-1-エタノン(597mg(不純物含む)), 5,6-ジエトキシ-4-フルオロ  
 -1H-3-イソインドールアミン(224mg)をジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、  
 20 室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣をNAMシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール) にて精製し標記化合物を淡褐色個体として得た。これをアセトニトリル-酢酸エチル-エーテルから再結晶化し、目的物の淡褐色結晶 (430mg) を得た (1-{4-[5-ブromo-3-(第3ブチル)-2-メトキシフェニル]ピペラジノ}-2-メトキシ-1-エタノンから 35%)。

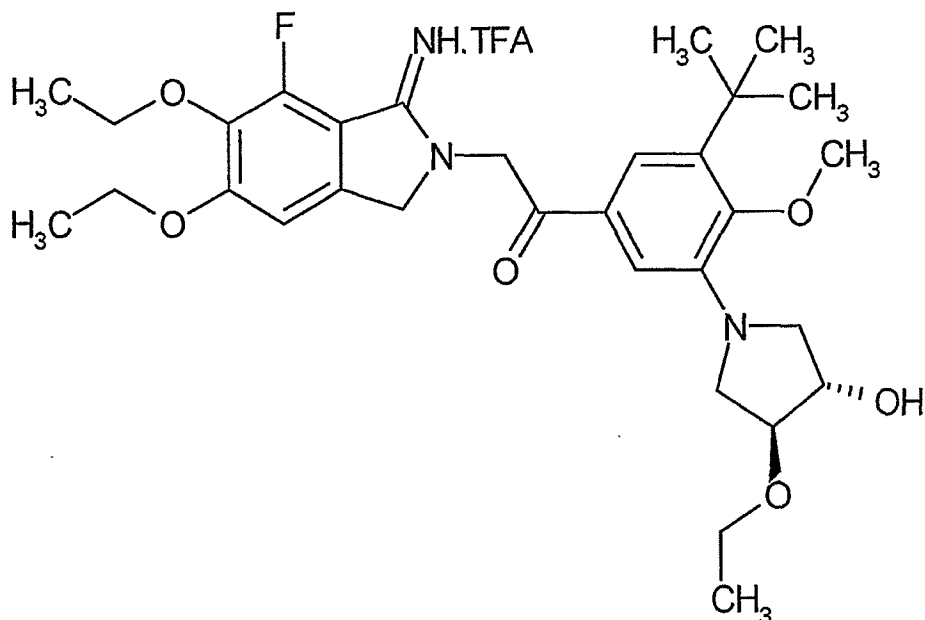
5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1. 37 (9H, s), 1. 40 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2. 98 (4H, brs), 3. 29 (3H, s), 3. 61 (2H, brs), 3. 67 (2H, brs), 3. 96 (3H, s), 4. 11 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 12 (2H, s), 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 79 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7. 61 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9. 03 (1H, brs), 9. 28 (1H, brs).

10 MS:m/e (ESI) 599. 4 (MH $^+$ )

<実施例 17>

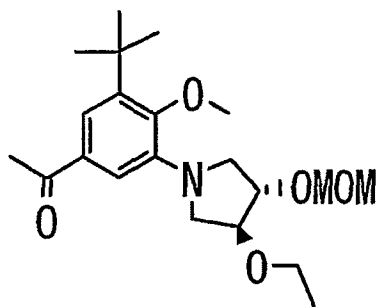
1-[3-第3ブチル 5-((3S, 4S)-3-エトキシ-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル]-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; トリフルオロ酢酸塩



15

(工程 1) 1-{3-(第3ブチル)-5-[(3S, 4S)-3-エトキシ-4-(メトキシメトキシ)テ

トラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン



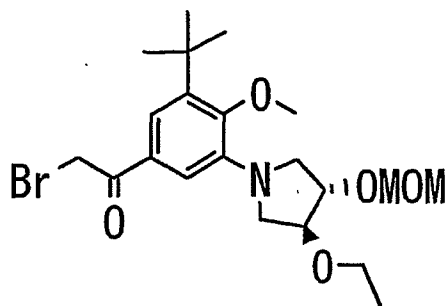
- 5 1-(3-(第3ブチル)-5-[(3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン (830mg, 2.36mmol) のトルエン(5ml)-50%NaOH水溶液(5ml)の混合溶媒に、テトラノルマルブチルアンモニウムブロミド(380mg, 1.18mmol)およびヨウ化エチル(0.4ml, 5.0mmol)を室温で順次加え19時間攪拌した。さらにヨウ化エチル(0.2ml)を加え9時間攪拌後、ヨウ化エチル(0.2ml)を加え60時間攪拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(650mg, 73%)を淡黄色油状物として得た。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

- 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.41(9H, s), 2.56(3H, s), 3.15-3.28(2H, m), 3.40(3H, s), 3.48-3.65(4H, m), 3.72(3H, s), 3.99-4.08(1H, m), 4.21-4.31(1H, m), 4.68-4.80(2H, m), 7.34(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=2.0Hz).
- 15

(工程2) 2-プロモ-1-{3-(第3ブチル)-5-[(3S,4S)-3-エトキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル}-1-エタノン





1- $\{3-(第3ブチル)-5-[(3S, 4S)-3-エトキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル\}-1-エタノン$  (650mg, 1.71mmol) のテトラヒドロフラン (7ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (0.52ml, 3.7mmol) および第3ブチルジメチルシリルトリフルオロメタン sulfonate (0.51ml, 2.2mmol) を順次滴下し、同温で 25 分撹拌した。引き続き N-ブロモスクシンイミド (427mg, 2.40mmol) を加え、同温で 25 分撹拌した。反応終了後、飽和重曹水および酢酸エチルで希釈し有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (795mg, 100%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)  
 1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.41 (9H, s), 3.12-3.30 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.48-3.65 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.99-4.08 (1H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.63-4.81 (2H, m), 7.37 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

(実施例 17 : 最終工程)

5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1*H*-3-イソインドールアミン (95mg, 0.40mmol) および 2-ブロモ-1- $\{3-(第3ブチル)-5-[(3S, 4S)-3-エトキシ-4-(メトキシメトキシ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-4-メトキシフェニル\}-1-エタノン$  (200mg, 0.436mmol) のジメチルホルムアミド (3ml) 溶液を室温で 68h 撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

媒:酢酸エチル-メタノール)にて精製し標記化合物の MOM 保護体(235mg)を得た。  
 引き続き、本成績体をトリフルオロ酢酸(1ml)-H<sub>2</sub>O(1drop)に溶解し、室温で1.5h  
 攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた成績体を酢酸エチル(2ml)に溶解し、攪拌し  
 た Et<sub>2</sub>O(20ml)にゆっくり滴下した。得られた結晶を濾過、乾燥し、目的化合物  
 5 (80mg, 29%)を褐色アモルファス solid として得た。

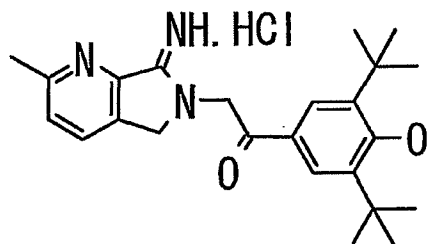
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1.10(3H, t, J=6.8Hz), 1.29(3H, t, J=6.8Hz), 1.37(9H, s), 1.39(3H, t, J=6.8Hz), 2.90  
 -3.12(2H, m), 3.28-3.58(4H, m), 3.63(3H, s), 3.80-3.89(1H, m), 4.11(2H, q, J=6.8Hz  
 ), 4.12-4.31(3H, m), 4.79(2H, s), 5.38-5.57(2H, m), 7.30(1H, s), 7.34(1H, s), 7.41(  
 10 1H, s), 8.98-9.10(1H, m), 9.20-9.35(1H, m).

MS:m/e(ESI) 572.4(MH<sup>+</sup>)

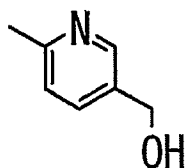
<実施例 18>

1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(7-イミノ-2-メチル-5,7-ジ  
ヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;塩酸塩



15

(工程 1) (6-メチル-3-ピリジル)メタノール



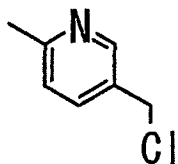
LAH(12.6g, 0.33mol)の無水テトラヒドロフラン(500ml)懸濁液に、氷冷下メチル  
 6-メチル nicotinate(50g, 0.33mol)の無水テトラヒドロフラン(100ml)溶液を

30min. かけゆっくり滴下し、さらに同温で 1h20min. 撹拌した。反応終了を薄層で確認後、氷冷下 H<sub>2</sub>O (25ml) を 30min. かけゆっくり滴下し、さらに室温で 30min. 撹拌した。硫酸マグネシウムを加え乾燥後、沈殿物をセライトを用い濾過し、酢酸エチルで 3 度洗浄した。溶媒を減圧下留去し標記化合物 (33.6g, 82%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.55 (3H. s). 4.69 (2H. brs). 7.16 (1H. d. J=8.4Hz). 7.61 (1H. dd. J=8.4 and 2.4Hz). 8.46 (1H. d. J=2.4Hz).

(工程 2) 5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン

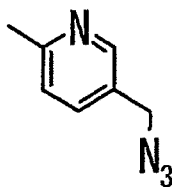


(6-メチル-3-ピリジル)メタノール (28.4g, 0.23mol) の塩化メチレン (230ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (96ml, 0.69mol) を加える。つづいて同温で mesyl クロリド (26.8ml, 0.35mol) を 20min. かけゆっくり滴下し徐々に室温まで上昇させながら 10h 撹拌した。反応終了を薄層で確認後、酢酸エチルで希釈し飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注いだ。水層を分離後さらに酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し標記化合物 (12.2g) を得た。本化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.56 (3H. s). 4.56 (2H. s). 7.16 (1H. d. J=8.0Hz). 7.62 (1H. dd. J=8.0 and 2.4Hz). 8.49 (1H. d. J=2.4Hz).

(工程 3) (6-メチル-3-ピリジル)メチル アジド

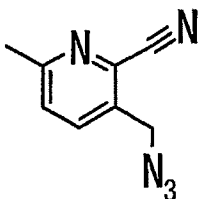


5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン(12.2g, 86.2mmol)のジメチルホルムアミド(120ml)溶液に、氷冷下 NaN<sub>3</sub>(11.2g, 172mmol)を加え同温で 1h. 攪拌後さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を半飽和重曹水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出後水および飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(8.9g, 二行程 26%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.57(3H. s). 4.34(2H. s). 7.19(1H. d. J=8.0Hz). 7.55(1H. dd. J=8.0and2.4Hz). 8.45(1H. d. J=2.4Hz).

(工程 4) 3-(アジドメチル)-6-メチル-2-ピリジンカルボニトリル



(6-メチル-3-ピリジル)メチルアジド(8.9g, 6.0mmol)および無水マレイン酸(6.5g, 6.6mmol)の塩化メチレン(90ml)溶液に、氷冷下 30%過酸化水素水溶液(7.5ml, 6.6mmol)を 5 分かけ滴下し、室温で 16 時間攪拌した。さらに氷冷下無水マレイン酸(3.25g)および 30%過酸化水素水溶液(3.75ml)を上記と同様に加え、室温で 4h. 攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液(100ml)を加えた後、さらに NaHCO<sub>3</sub>を加え塩基性にし、塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去し粗 5-(アジドメチル)-2-メチル-1-ピリジニウムオレイト(7.45g)を得た。本化合物はさらに精製することなく次の反応に用

いた。

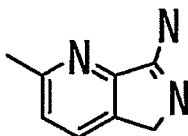
5- (アジドメチル)-2-メチル-1-ピリジニウムオレイト (7.08g, 43.2mmol) の塩化メチレン (80ml) 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド (6.4ml, 48mmol) およびジメチルカルバミルクロリド (4.2ml, 46mmol) を順次加え、同温で 23 時間攪拌した。

5 反応終了を薄層で確認後、飽和重曹水溶液 (80ml) を加え 10 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水および飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (5.79g, 2 行程 56%) を無色油状物として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDC13)  $\delta$  (ppm)

2.62 (3H. s). 4.63 (2H. s). 7.41 (1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 7.76 (1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ).

(工程 5) 2-メチル-5H-ピロロ [3,4-b] ピリジン-7-アミン



3- (アジドメチル)-6-メチル-2-ピリジンカルボニトリル (5.79g, 33.4mmol) のテトラヒドロフラン (120ml)-H<sub>2</sub>O (6ml) 混合溶液に、氷冷下トリフェニルホスフィン (11g, 42mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-メタノール-29%アンモニア水 (40:10:1) 溶出部を溶媒留去し、エーテル-n-ヘキサンで洗浄し褐色固体の標記化合物 (1.65g, 34%) を得た。さらに、洗浄母液を溶媒留去し標記化合物 (0.49g)

15

20 を得た。両化合物の NMR データは完全に一致した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)

2.55 (3H. s). 4.39 (2H. s). 6.27 (brs). 7.23 (1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 7.84 (1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ).

(実施例 18 : 最終工程)

2-メチル-5H-ピロロ [3,4-b] ピリジン-7-アミン (1.5g, 10mmol) のテトラヒドロフ

- ラン(30ml)溶液に、氷冷下 60%水素化ナトリウム(0.45g, 11mmol)をゆっくり加え 30 分撹拌した。さらに、2-ブロモ-1-[3,5-ジ(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン(4.0g, 12mmol)を加え室温で 2h. 撹拌した。溶媒を留去後メタノール(20ml)に溶解し、氷冷下 4 規定塩酸-酢酸エチル(20ml)を滴下した。同温で 30 分撹拌後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。塩化メチレン-メタノール(5:1)-3%酢酸溶出部を減圧下溶媒留去し粗成績体を得た。本成績体を EtOH に溶解後 4 規定塩酸-酢酸エチル(20ml)で処理した。溶媒を減圧留去後エタノール-酢酸エチルより再結晶し、得られた結晶を酢酸エチルおよびエーテルで順次洗浄後乾燥し目的化合物(2.45g, 56%)を無色アモルファスとして得た。

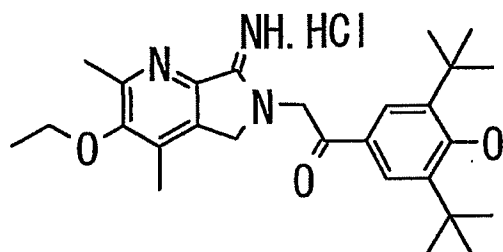
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1.41(18H. s). 2.67(3H. s). 4.84(2H. s). 5.63(2H. s). 7.70(1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 7.78(2H. s). 8.08(1H. brs). 8.16(1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 9.63(1H. brs). 9.94(1H. brs).

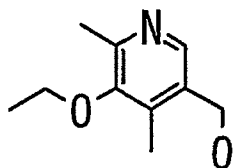
MS:m/e (ESI) 394.1 (MH $^+$ )

# 15 <実施例 19>

1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(3-エトキシ-7-イミノ-2,4-ジメチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;塩酸塩



(工程 1) (5-エトキシ-4,6-ジメチル-3-ピリジル)メタノール

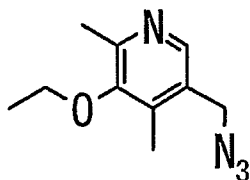


60%NaH(0.42g, 10.5mmol) のジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に、氷冷下 4-デオキシピリドキシンヒドロクロリド(0.99g, 5.2mmol) のジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液を滴下し室温で1日攪拌した。引き続き室温でヨウ化エチル(0.44ml, 5.5mmol)を滴下し17時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、半飽和重曹水溶液に注ぎ酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)で抽出した。飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:塩化メチレン-メタノール)により精製し標記化合物(0.415g, 44%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.46(3H. t. J=7.2Hz). 2.35(3H. s). 2.63(3H. s). 3.89(2H. q. J=7.2Hz). 4.75(2H. s). 8.36(1H. s).

(工程2) (5-エトキシ-4,6-ジメチル-3-ピリジル)メチル アジド



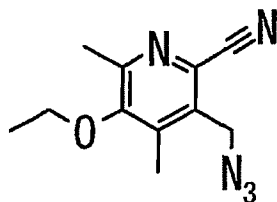
(5-エトキシ-4,6-ジメチル-3-ピリジル)メタノール(0.415g, 2.29mmol)のトルエン(5ml)溶液に室温でジフェニルフォスフォルアジド(0.59ml, 2.7mmol)および1,8-ジアザビスクロ[5,4,0]ウンデ-7-セン(0.41ml, 2.7mmol)を順次滴下し16h.攪拌した。反応終了を薄層で確認後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。飽和NaCl水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標

記化合物 (447mg, 95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

4.5 (3H. t.  $J=7.2\text{Hz}$ ). 2.31 (3H. s). 2.54 (3H. s). 3.87 (3H. q.  $J=7.2\text{Hz}$ ). 8.14 (1H. s)

(工程 3) 3-(アジドメチル)-5-エトキシ-4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボニトリ  
 ル



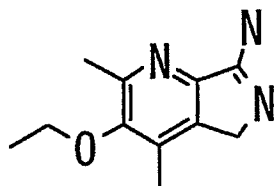
(5-エトキシ-4,6-ジメチル-3-ピリジル) メチル (447mg, 2.17mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、氷冷下 75% メタクロロ過安息香酸 (600mg, 2.60mmol) を加え次第に室温まで昇温させながら 5 時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、飽和重曹水溶液に注ぎ、食塩で飽和させた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出した。飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し粗 N-oxide (637mg) を得た。本化合物はさらなる精製をすることなく次の反応に用いた。

N-Oxide (333mg, 1.5mmol) のアセトニトリル (6ml) 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド (0.30ml, 2.2mmol) およびジメチルカルバミルクロリド (0.21ml, 2.3mmol) を順次加え、同温で 115 時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、飽和重曹水溶液を加え 10 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水および飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (64mg, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

4.7 (3H. t.  $J=7.2\text{Hz}$ ). 2.36 (3H. s). 2.54 (3H. s). 3.92 (2H. q.  $J=7.2\text{Hz}$ ). 4.59 (2H. s)



(工程 4) 3-エトキシ-2,4-ジメチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-アミン

3-(アジドメチル)-5-エトキシ-4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボニトリル  
(113mg, 0.489mmol) のテトラヒドロフラン(3ml)-H<sub>2</sub>O(0.15ml) 混合溶液に氷冷下ト  
5 リフェニルホスフィン(170mg, 0.648mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。溶媒  
を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-  
メタノール-29%NH<sub>3</sub>aq.)にて精製し標記化合物(69mg, 69%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

3.5 (3H. t. J=7.2Hz). 2.26 (3H. s). 2.46 (3H. s). 3.85 (2H. q. J=7.2Hz). 4.33 (2H. s)

## 10 (実施例 19 : 最終工程)

3-エトキシ-2,4-ジメチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-アミン(69mg, 0.34mmol)  
のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、氷冷下 60%水素化ナトリウム  
(15mg, 0.38mmol)を加え同温で 10 分攪拌した。さらに氷冷下 2-ブロモ-1-[3,5-  
ジ(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン(135mg, 0.41mmol)を加え室  
15 温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶媒: 塩化メチレン-メタノール(30:1)-3%酢酸)により精製した。本成  
績体をEtOHに溶解後4規定塩酸-酢酸エチル(1ml)で処理し、溶媒を減圧留去した。  
エタノールより結晶化し目的化合物(52mg, 32%)を得た。

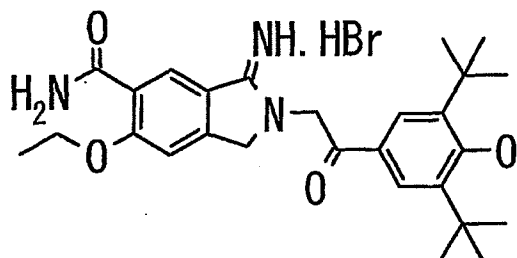
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

20 1.40 (3H. t. J=7.2Hz). 1.42 (18H. s). 2.32 (3H. s). 2.58 (3H. s). 3.99 (2H. t. J=7.2Hz).  
4.81 (2H. s). 5.52 (2H. s). 7.76 (2H. s). 8.07 (1H. s). 9.37 (1H. brs). 9.84 (1H. brs)

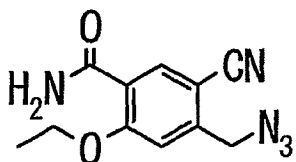
MS:m/e (ESI) 452.2 (MH<sup>+</sup>)

<実施例 20>

2-[2-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸 アミド;臭化水素酸塩



5 (工程1) 4-(アジドメチル)-2-エトキシ-5-(1-エチニル)ベンズアミド

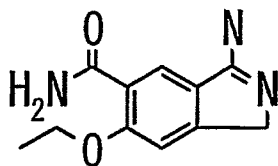


4-(アジドメチル)-5-シアノ-2-エトキシベンゾイック アシッド(0.7g, 2.85mmol)を、テトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(0.48ml, 3.42mmol)、クロルギ酸エチル(0.3ml, 3.14mmol)を加えた。氷冷下で10分間攪拌した後、27%アンモニア水(10ml)を加え、室温で10分間攪拌した。反応系に水30mlを加え、酢酸エチル(20ml×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(30ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧で溶媒を留去した。得られた粗生成物(0.68g)はこのまま次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

15 1.56(3H, t, J=7.3Hz), 4.34(2H, q, J=7.3Hz), 4.68(2H, s), 7.14(1H, s), 8.55(1H, s)

(工程2) 3-アミノ-6-エトキシ-1H-5-イソインドールカルボキシアミド



- 4-(アジドメチル)-2-エトキシ-5-(1-エチニル)ベンズアミドクルード  
(0.68g, 2.8mmol)をテトラヒドロフラン 20ml-水 1ml に溶解し、室温攪拌下、トリ  
フェニルホスフィン(1.12g, 4.3mmol)を加えた。室温で 23 時間攪拌した後、減圧  
5 下で溶媒を留去し、残渣を NAM シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：酢  
酸エチル：メタノール：27%アンモニア水)にて精製し、標記化合物(薄褐色結晶  
460mg, 74.9%)を得た。

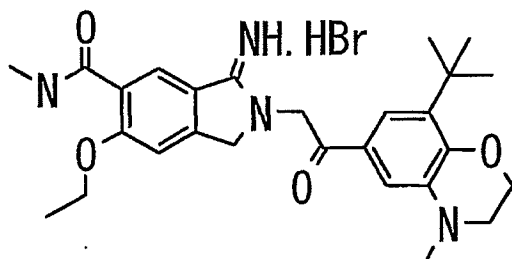
(実施例 20：最終工程)

実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

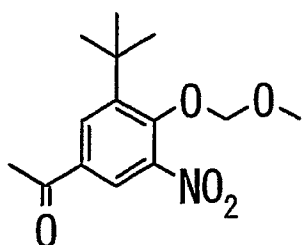
- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  
1.40 (18H, s), 1.41 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.84 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.69 (1H,  
brs) 7.77 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 9.82 (1H, brs)  
MS:  $m/e$  (ESI) 466.1 (MH $^+$ )

<実施例 21>

- 15 2-[2-(8-第3ブチル 4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イ  
ル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール  
-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



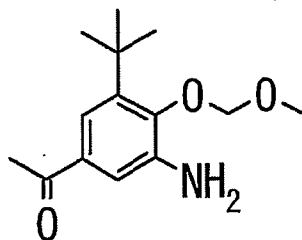
(工程 1) 1-[3-(第3ブチル)-4-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェニル]-1-エタ

ノン

- 5 窒素雰囲気下に氷冷下、1-[3-(第3ブチル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル]-1-エタノン(58.6g, 247mmol)のテトラヒドロフラン(350ml)溶液にジイソプロピルエチルアミン(65ml, 373mmol)を加えた後、クロロメチルメチルエーテル(24.5ml, 322mmol)を滴下した。同温で30分間攪拌した後、氷水(250ml)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、1規定塩酸水、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物((69.4g, 収率99.9%)を淡褐色オイルとして得た。このものは、精製することなく次の反応に用いた。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.42(9H, s), 2.59(3H, s), 8.08(1H, d, J=2.0Hz), 8.45(1H, d, J=2.0Hz), 11.25(1H, s)

 (工程2) 1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-エタ
ノン

15

室温下、1-[3-(第3ブチル)-4-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェニル]-1-エタノン(69.4g, 247mmol)のトルエン(280ml)溶液に、含水(50%)の10%パラジウム炭素(14g)を加え、常圧にて水素添加を7時間行った。10%パラジウム炭素をセライト

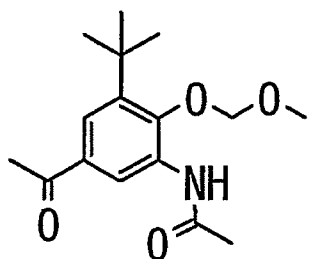
濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を、ヘキサンより再結晶し、標記化合物((54.0g, 収率 87.1%)を淡緑色粒状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.35 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.57 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=2.0Hz), 7.27 (1H, d, J=2.0Hz)

5

(工程3) N1-[5-アセチル-3-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトアミド

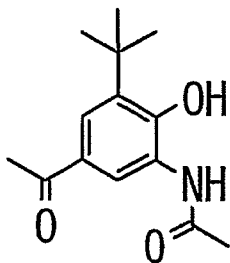


10

氷冷下で窒素雰囲気下、1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-エタノン(53.9g, 215mmol)のテトラヒドロフラン(270ml)溶液に、トリエチルアミン(60ml, 430mmol)を加えた後、塩化アセチル(23ml, 323mmol)を滴下した。同温で10分撹拌した後、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1規定塩酸水、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物((56.2g, 収率 89.3%)を淡褐色針状晶として得た。

15

(工程4) N1-[5-アセチル-3-(第3ブチル)-2-ヒドロキシフェニル]アセトアミド

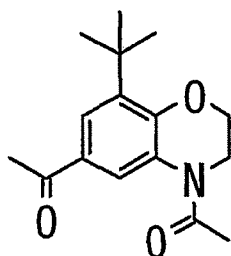


窒素雰囲気下で氷冷下、N1-[5-アセチル-3-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトアミド(56.2g, 192mmol)とヨウ化ナトリウム(43.1g, 288mmol)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に、クロロトリメチルシラン(36.5ml, 288mmol)を滴下し、同温で10分間、室温で1時間攪拌した。攪拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400ml)-氷(300ml)の混合溶媒中に、反応液を注いだ。酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し、標記化合物((1番晶 30.5g, 2番晶 3.55g, 収率 71.3%)を白色針状晶として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.39(9H, s), 2.13(3H, s), 2.49(3H, s), 7.66(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, d, J=2.0Hz), 10.04(1H, s), 10.24(1H, s)

(工程5) 1-[4-アセチル-8-(第3ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル]-1-エタノン



15

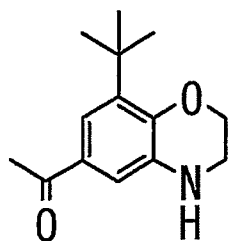
窒素雰囲気下、N1-[5-アセチル-3-(第3ブチル)-2-ヒドロキシフェニル]アセトアミド(34.0g, 137mmol)のジメチルホルムアミド(280ml)溶液に、炭酸カリウム(113g, 818mmol)、1,2-ジブロモエタン(64.1g, 341mmol)をくわえたのち、70℃で17時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去することにより、標記化合物((36.9g, 収率 98.1%)を淡赤色結晶として得た。このものは、精製することなく次の反応に用いた。

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1. 36 (9H, s), 2. 26 (3H, s), 2. 50 (3H, s), 3. 88 (2H, t, J=4. 8Hz), 4. 42 (2H, t, J=4. 8Hz), 7. 63 (1H, s), 8. 05 (1H, s)

5 (工程 6) 1-[8-(第 3 ブチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル]-1-エタノン

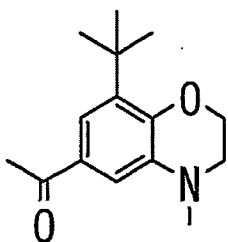


10 窒素雰囲気下、1-[4-アセチル-8-(第 3 ブチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-yl]-1-エタノン (36. 8g, 134mmol) のメタノール (360ml) 溶液に、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 (180ml, 900mmol) を加えた後、70℃で 40 分間攪拌した。メタノールを減圧下に留去し、析出した結晶を濾取し、減圧下に乾燥することで、標記化合物 ((30. 6g, 収率 98. 1%) を山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1. 33 (9H, s), 2. 43 (3H, s), 3. 32 (2H, t, J=4. 4Hz), 4. 19 (2H, t, J=4. 4Hz), 5. 94 (1H, s), 7. 08 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 10 (1H, d, J=2. 0Hz)

15 (工程 7) 1-[8-(第 3 ブチル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル]-1-エタノン



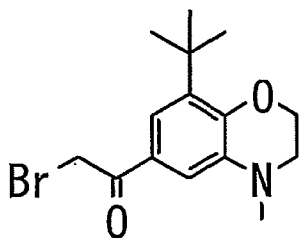
窒素雰囲気下、1-[8-(第 3 ブチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン

- 5 -6-yl]-1-エタノン (3.73g, 16.0mmol) のジメチルホルムアミド(35ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.43g, 17.6mmol) 及び、沃化メチル (1.3ml, 20.9mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Wakogel-C200, 60g) に付し、2%酢酸エチル-トルエンの流分より、標記化合物 ((2.61g, 収率 66.0%) を山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- 10 . 1.33 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.29 (2H, t, J=4.4Hz), 4.31 (2H, t, J=4.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.0Hz), 7.24 (1H, d, J=2.0Hz)

(工程 8) 2-ブromo-1-[8-(第 3 ブチル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル]-1-エタノン



- 15 窒素雰囲気下、1-[8-(第 3 ブチル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-yl]-1-エタノン (2.61g, 10.6mmol) と三臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (6.62g, 13.7mmol) の酢酸溶液を、室温下に 3.5 時間攪した後、三臭化-n-ブチルアンモニウム (1.02g, 2.12mmol) を加えさらに 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。
- 20 残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (Wakogel-C200, 80g) に付し、ヘキサン-トルエン (1:3) の流分より、標記化合物 ((977mg, 収率 28.4%) を山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)



1. 33 (9H, s), 2. 90 (3H, s), 3. 30 (2H, t, J=4. 4Hz), 4. 33 (2H, t, J=4. 4Hz), 4. 83 (2H, s), 7. 18 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 28 (1H, d, J=2. 0Hz)

(実施例 2 1 : 最終工程)

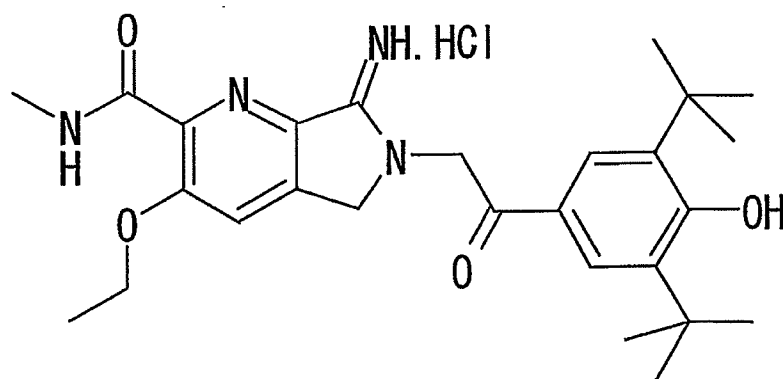
5 窒素雰囲気下、3-アミノ-6-エトキシ-1H-5-イソインドールカルボキサミド (13mg, 0. 056mmol) と 2-ブromo-1-[8-(第 3 ブチル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-yl]-1-エタノン (22mg, 0. 067mmol) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を、50℃で 19 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をアセトニトリルより結晶化することにより、目的化合物 (19mg, 収率 61%) を山吹色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

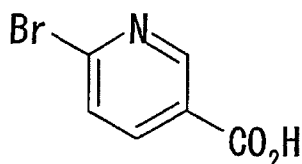
1. 37 (9H, s), 1. 43 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 84 (3H, d, J=4. 4Hz), 2. 92 (3H, s), 3. 33 (2H, t, J=4. 4Hz), 4. 31 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 36 (2H, t, J=4. 4Hz), 4. 85 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 18 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 30 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 55 (1H, s), 8. 21 (1H, q, J=4. 4Hz), 8. 57 (1H, s), 9. 18 (1H, s), 9. 83 (1H, s)

15 <実施例 2 2>

6-[2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド; 塩酸塩



20 (工程 1) 6-ブromoニコチン酸

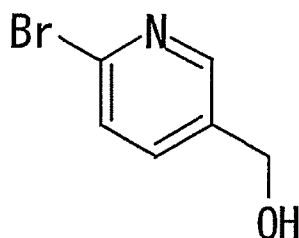


- 2-ブロモ-5-ピコリン(100g, 0.291mol)を水 1000ml に溶解し、Aliquat336(2ml)を加え、110℃攪拌下、過マンガン酸カリウム(251g, 0.797mol)を少しずつ1時間30分かけて加えていった。さらに1時間攪拌した後、反応系を冷まさずにセライトろ過し、水で洗浄し、ろ液を減圧下で約半分の容積になるまで濃縮した。48%臭化水素酸(約 300ml)を加え、析出してきた結晶をろ過し、水で洗浄後乾燥し標記化合物(白色結晶 52g, 44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

7.64(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.03(1H, s)

- 10 (工程2) (6-ブロモ-3-ピリジル)メタノール



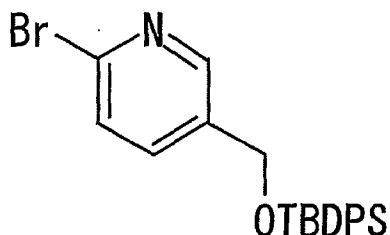
- 6-ブロモニコチン酸(65.7g, 0.325mol)をテトラヒドロフラン(1600ml)に溶解し、氷冷攪拌下トリエチルアミン(54ml, 0.39mol)、クロルギ酸エチル(32.6ml, 0.341mol)を加えた。20分間氷冷下で攪拌した後ろ過で析出してきた白色結晶を除去し、テトラヒドロフランで洗った。ろ液を氷冷下で攪拌し、ナトリウムボロハイドライド(18.4g, 0.488mol)の水溶液(211ml)を30分間かけて少しずつ滴下した。さらに氷冷下で、1時間20分間攪拌した後、水800mlを加え、酢酸エチル(600ml×2)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(300ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し標記化合物(45.5g, 74.5%)を得た。

次の反応にはこれ以上精製せずに用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

4. 70 (2H, s), 7. 46 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 59 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8. 34 (1H, brs)

(工程 3) (6-ブロモ-3-ピリジル)メチル [1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル] エーテル

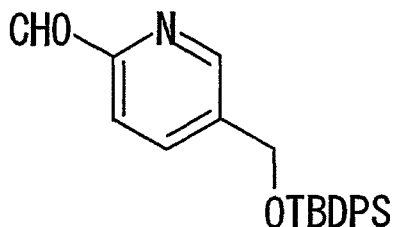


(6-ブロモ-3-ピリジル)メタノール(45. 5g, 0. 242mol) をジメチルホルムアミド(500ml) に溶解し、室温攪拌下、第 3 ブチルジフェニルシリルクロリド(69ml, 0. 266mol)、イミダゾール(18g, 0. 264mol)を加えた。室温で 17 時間攪拌した後、水 500ml を加え、ジエチルエーテル(500ml $\times$ 2)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(500ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(淡黄色シロップ、76. 9g74. 3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1. 08 (9H, s), 4. 71 (2H, s), 7. 34-7. 47 (6H, m), 7. 52 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 65 (4H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 71 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8. 29 (1H, s)

(工程 4) 5-([1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-ピリジンカルボアルデヒド



(6-ブロモ-3-ピリジル)メチル[1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]エーテル(119g, 0.279mol)をテトラヒドロフラン(1400ml)に溶解し、 $-70^{\circ}\text{C}$ で攪拌下、*n*-ブチルリチウム(1.5M *n*-ヘキサン溶液 195ml, 0.293mol)を30分かけて滴下した。  
 さらに、 $-70^{\circ}\text{C}$ で40分間攪拌した後、*N*-ホルミルモルフォリン(56.1ml, 0.558mol)を一気に加え、90分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(700ml)を加え、室温まで昇温した。酢酸エチル(600ml $\times$ 2)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(500ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：*n*-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(59.5g, 57%)を得た。

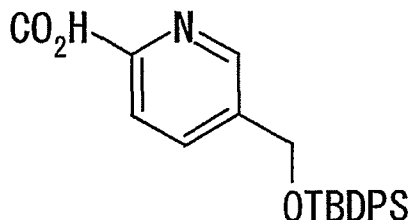
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1.08 (9H, s), 4.85 (2H, s), 7.33-7.78 (10H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

7.94 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 10.07 (1H, s)

(工程5) 5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-ピリ

ジンカルボキシリック アシッド



5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-ピリジンカルボアルデヒド(59.5g, 0.158mol)を $t$ -ブタノール(1050ml), 水(210ml)に溶解し、氷冷

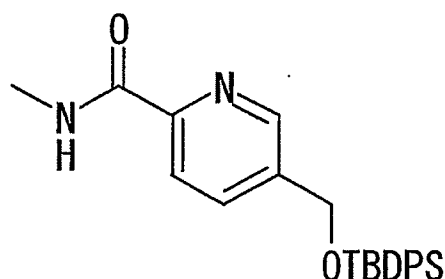
5 攪拌下  $\text{NaH}_2\text{P}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (246g, 1.58mol), 2-メチル-2-ブテン  
 (201ml, 1.90mol),  $\text{NaClO}_2$  (143g, 1.58mol) を順に加え、その後室温で 80 分間攪拌し  
 た。反応系に水 (600ml) を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランの 1:1 混合溶媒  
 (500ml  $\times$  3) で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水 (500ml) で洗浄、無水硫酸マグネ  
 シウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物 (53.5g) を得た。次の反応に  
 はこれ以上精製せずに用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1.07 (9H, s), 4.85 (2H, s), 7.33-7.78 (10H, m), 7.88 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

8.18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s)

10 (工程 6) N2-メチル-5-([1-(第 3 ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル  
-2-ピリジンカルボキシアミド

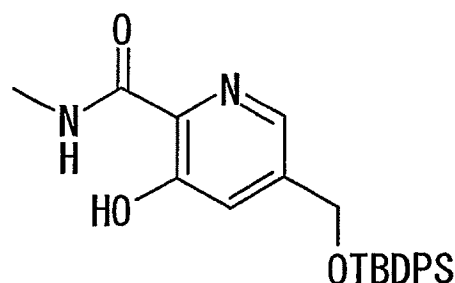


5-([1-(第 3 ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-ピリジンカルボ  
 キシリック アシッド (48.3g, 0.123mol) をテトラヒドロフラン (615ml) に溶解し、  
 15 氷冷攪拌下、トリエチルアミン (20.6ml, 0.148mol), クロルギ酸エチル  
 (12.9ml, 0.135mol) を加えた。氷冷で、15 分間攪拌した後、10%メチルアミン水溶  
 液 (100ml) を加え、さらに氷冷で 15 分間攪拌した。飽和食塩水 (400ml) を加え、酢  
 酸エチル-テトラヒドロフランの 1:1 の混合溶媒 (400ml  $\times$  5) で抽出、無水硫酸マグ  
 ネシウムで乾燥後減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
 20 ラフィー (溶媒: ジクロロメタン-メタノール) にて精製し標記化合物 (白色結晶  
 31.9g, 64.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1.08 (9H, s), 3.03 (3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 4.80 (2H, s), 7.33-7.49 (6H, m), 7.65 (4H, d, 8.0Hz)  
7.77 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, brs), 8.15 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s)

(工程7) N2-メチル-5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボキシアミド



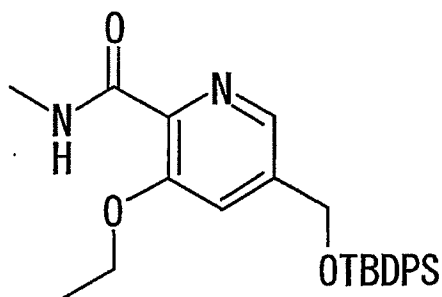
N2-メチル-5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-2-ピリジンカルボキシアミド (31.9g, 78.9mmol) をテトラヒドロフラン (526ml) に溶解し、  
-78°C 攪拌下、n-ブチルリチウム (1.5M n-ヘキサン溶液 132ml, 198mmol) を 20 分間  
かけて滴下した。-78°C で 50 分間攪拌した後、 $\text{B}(\text{OMe})_3$  (35.4ml, 316mmol) を加え、  
10 分間攪拌した後、さらに 0°C で 20 分間攪拌した。30% 過酸化水素水 (70ml)、27%  
アンモニア水、塩化アンモニウム (28.3g) の混合溶液を氷冷攪拌下に加え、その後  
室温で 90 分間攪拌した。10% クエン酸水溶液を反応系が酸性になるまで加え、酢  
酸エチル (250ml  $\times$  2) で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水 (300ml) で洗浄、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (淡黄  
色結晶 17.4g 52.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1.09 (9H, s), 3.02 (3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 7.31 (1H, brs), 7.35-7.74 (10H, m)  
7.96 (1H, brs), 7.97 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 12.17 (1H, s)

(工程8) N2-メチル-5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボキシアミド

ル)-3-エトキシ-2-ピリジンカルボキシアミド

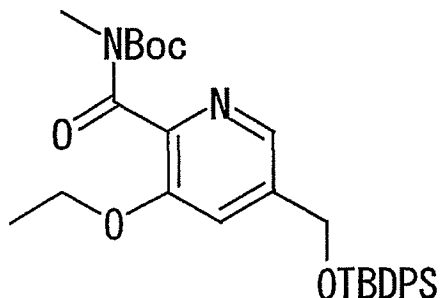


- 5 N2-メチル-5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル-3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボキシアミド (17.4g, 41.4mmol) をジメチルホルムアミド (83ml) に溶解し、室温攪拌下、ヨウ化エチル (3.6ml, 45.5mmol)、炭酸カリウム (6.3g, 45.5mmol) を加えた。室温で9時間攪拌した後、水 (100ml) を加え、酢酸エチル (80ml×2) で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水 (80ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物 (22.5g) を得た。次の反応にはこれ以上精製せずに用いた。

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.08 (9H, s), 1.49 (3H, t, J=7.3Hz), 2.99 (3H, d, J=4.0Hz), 4.10 (2H, q, J=7.3Hz)  
4.80 (2H, s), 7.32-7.72 (11H, m), 8.09 (1H, s)

(工程9) 第3ブチル N-{[5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル]-3-エトキシ-2-ピリジル}カルボニル}-N-メチルカーバメイト



15

N2-メチル-5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル-3-エト

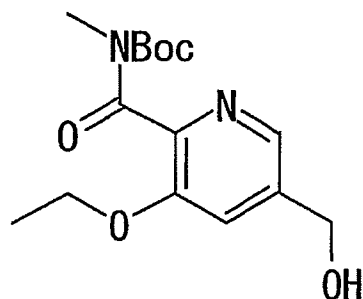
キシ-2-ピリジンカルボキシアミド(クルード 41.4mmol)をアセトニトリル(140ml)に溶解し、室温攪拌下、トリエチルアミン(6.9ml, 49.7mmol), ジメチルアミノピリジン(0.51g, 4.14mmol), 第3ブチルジカーボネート(9.39g, 43.5mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。減圧下で、反応溶液が半分になるまで濃縮し、水(100ml)を加え、酢酸エチル(80ml×2)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(80ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物(23.2g)を得た。次の反応には、これ以上精製せずに用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.08 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 3.32 (3H, s), 4.01 (2H, q, J=7.0Hz)

4.77 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.34-7.75 (10H, m), 8.06 (1H, s)

(工程10) 第3ブチル N-[[3-エトキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]カルボニル}-N-メチルカーバメイト



第3ブチル N-[[5-([1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシ)メチル)-3-エトキシ-2-ピリジル]カルボニル}-N-メチルカーバメイト(クルード 41.4mmol)をテトラヒドロフラン(120ml)に溶解し、氷冷攪拌下、トリス(ジメチルアミノ)サルファー(トリメチルシリル)ジフルオリド(12.5g, 45.5mmol)を加えた。氷冷で20分間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチル(80ml×3)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(7.9g 61.6% 3step)を得た。

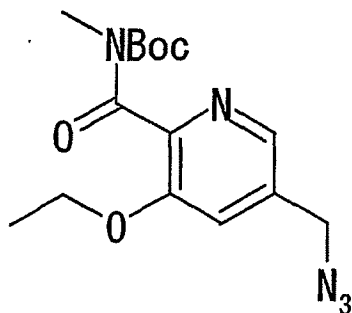


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1. 19 (9H, s), 1. 39 (3H, t, J=7. 0), 3. 34 (3H, s), 4. 06 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 74 (2H, brs)

7. 26 (1H, s), 8. 07 (1H, s)

- 5 (工程 1 1) 1-[(6-[(第 3 ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]カルボニル)-5-エトキシ-3-ピリジル) メチル]-1, 2-トリアザジエン-2-イウム



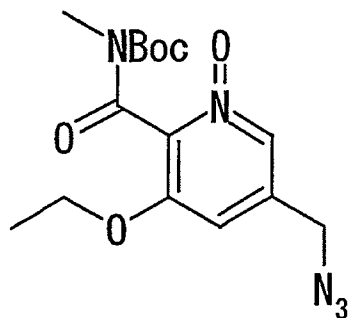
- 10 N-[[5-({[1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル]オキシ}メチル)-3-エトキシ-2-ピリジル]カルボニル]-N-メチルカーバメイト (7. 9g, 25. 5mmol) をトルエン (100ml) に溶解し、氷冷攪拌下、ジフェニルフォスフォルアジド (6. 0ml, 28. 1mmol), 1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデ-7-セン (4. 2ml, 28. 1ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した。水 (100ml) を加え、酢酸エチル (80ml × 2) で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物 (7. 85g) を得た。次の反応にはこれ以上精製せずに用いた。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1. 18 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=7. 0), 3. 34 (3H, s), 4. 07 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 39 (2H, s)

7. 15 (1H, s), 8. 09 (1H, s)

- (工程 1 2) 5-(アジドメチル)-2-[(第 3 ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]カルボニル-3-エトキシ-1-ピリジニウムオレイト

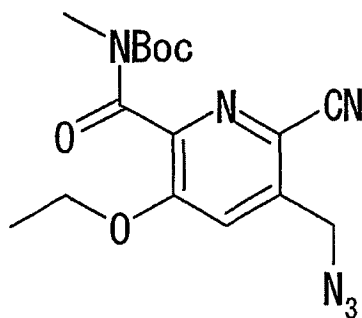


- 5 1-[(6-[(第3ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]カルボニル}-5-エトキシ-3-ピリジル)メチル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム(粗成績体 25.2mmol)をジクロロメタン(120ml)に溶解し、室温攪拌下、メタクロロ過安息香酸(6.92g, 28.1mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(9.74g 100%up)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1. 30 (9H, s), 1. 38 (3H, t, J=7. 0), 3. 33 (3H, s), 4. 10 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 33 (2H, s)  
10 6. 77 (1H, s), 7. 83 (1H, s)

(工程 1 3) 1-[(6-[(第3ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]カルボニル}-2-シアノ-5-エトキシ-3-ピリジル)メチル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム



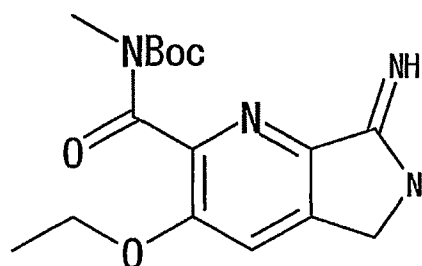
- 15 5-(アジドメチル)-2-[(第3ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]カルボニル}-3-エトキシ-1-ピリジニウムオレイト(9.74g, 27.7mmol)をアセトニトリル(140ml)に溶解し、室温攪拌下、トリメチルシリルシアニド(5.5ml, 41.6ml), ジメ

チルカルバミルクロリド(3.8ml, 41.6ml)を加え、80℃で24時間攪拌した。室温に戻し、水(100ml)を加え、酢酸エチル(80ml×2)で抽出、合わせた有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。  
 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(薄青色油状物 8.3g, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.28 (9H, s), 1.44 (3H, t, J=7.0), 3.32 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 4.69 (2H, s)  
 7.27 (1H, s)

(工程14) 第3ブチル N-[(7-アミノ-3-エトキシ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]-N-メチルカーバメイト  
 10



1-[(6-[(第3ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]カルボニル}-2-シアノ-5-エトキシ-3-ピリジル)メチル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム(8.3g, 23mmol)をテトラヒドロフラン(100ml)、水(5ml)に溶解し、氷冷攪拌下、PPh<sub>3</sub>(10.3g, 39.1mmol)を加え、室温で90分攪拌した。減圧下で反応系を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル:メタノール:27%アンモニア水=3:1:0.1)にて精製し、標記化合物(褐色固体 5.63g, 73.5%)を得た。  
 15

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1.02 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 3.18 (3H, s), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 4.46 (2H, s)  
 7.72 (1H, s)  
 20

(実施例22:最終工程)

実施例3の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

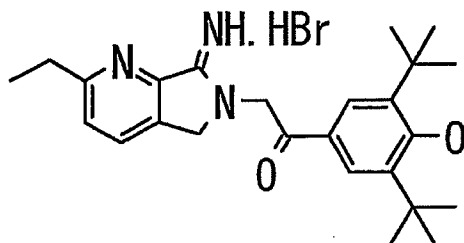
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 35 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1. 41 (18H, s), 2. 77 (3H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ) 4. 25 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ )  
8. 7 (2H, s), 5. 52 (2H, s), 7. 76 (2H, s), 7. 99 (1H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 53 (1H, brq,  $J=4.2\text{Hz}$ )  
9. 40 (1H, brs), 9. 95 (1H, brs)

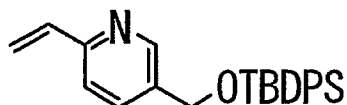
5 MS:m/e (ESI) 481. 2 (MH<sup>+</sup>)

<実施例 2 3>

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-エチル-7-イミノ-5, 7-ジ  
ヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



10 (工程 1) 1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル [(6-ビニル-3-ピリジル) メチ  
ル] エーテル

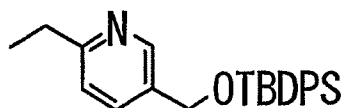


15 1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル [(6-クロロ-3-ピリジル) メチル] エーテ  
ル (20g, 52. 3mmol) をトルエン (104ml) に溶解し、脱気後窒素気流下、テトラキスト  
リフェニルフォスフィンパラジウム (3. 0g, 2. 6mmol), トリブチルビニルチン  
(16. 5ml, 56. 5mmol) を加えて、120℃にて 7 時間加熱還流した。室温まで冷却した  
後に、反応液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (17. 46g) を無色油状物として  
得た (収率 89. 3%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1. 07 (9H, s), 4. 75 (2H, s), 5. 46 (1H, d, J=10Hz), 6. 18 (1H, d, J=20Hz),  
6. 82 (1H, dd, J=10Hz, J=20Hz), 7. 31 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 35-7. 45 (6H, m),  
7. 62 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 66 (4H, d, J=7. 0Hz), 8. 53 (1H, s)

5 (工程 2) 1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル [(6-エチル-3-ピリジル) メチル] エーテル

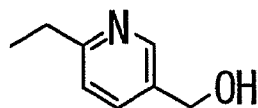


10 1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル [(6-ビニル-3-ピリジル) メチル] エーテル (8g, 21. 4mmol) を酢酸エチル (80ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (3g) を加えて、水素気流下室温にて 0. 5 時間攪拌した。反応液をセライトにて濾過し、濃縮した。標記化合物 (7. 81g) を淡黄色オイルとして得た (収率 97. 1%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1. 07 (9H, s), 1. 31 (3H, t, J=7. 6Hz), 2. 82 (2H, q, J=7. 6Hz), 4. 74 (2H, s),  
7. 12 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 34-7. 48 (6H, m),  
7. 55 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 67 (4H, d, J=7. 0Hz), 8. 45 (1H, s)

15 (工程 3) (6-エチル-3-ピリジル) メタノール



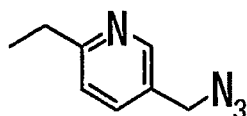
20 1-(第 3 ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル [(6-エチル-3-ピリジル) メチル] エーテル (7. 81g, 20. 8mmol) をテトラヒドロフラン (80ml) に溶解し、TBAF (31. 2ml, 31. 2mmol) を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。水を加えて処理した後に、酢酸エチルにて抽出した。食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濾液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (2. 25g) を無色油状物として

得た。(収率 78.8%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1. 28 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2. 31 (1H, s), 2. 81 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4. 67 (2H, s),  
15 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 63 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8. 46 (1H, s)

5 (工程4) (6-エチル-3-ピリジル)メチル アジド

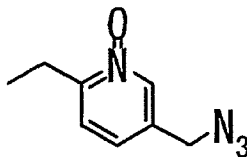


10 (6-エチル-3-ピリジル)メタノール (2.25g, 16.4mmol)を トルエン(25ml)に溶解し、氷冷攪拌下、ジフェニルフォスフォルアジド(4.2ml, 19.6mmol), 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデ-7-セン(2.9ml, 19.6mmol)を加えて、室温にて18時間攪拌した。水を加えて処理した後に、酢酸エチルにて抽出した。食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物(2.2g)を黄色油状物として得た。(収率 84.5%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

15 1. 31 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2. 84 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4. 33 (2H, s),  
7. 18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 56 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8. 46 (1H, s)

(工程5) 5-(アジドメチル)-2-エチル-1-ピリジニウムオレイト



20 (6-エチル-3-ピリジル)メチルアジド(2.24g, 13.8mmol)を塩化メチレン(25ml)に溶解し、氷冷攪拌下、メタクロロ過安息香酸(3.7g, 15mmol)を加えて、室温にて18時間攪拌した。飽和重曹水を加えて処理した後に、塩化メチレンにて抽出した。

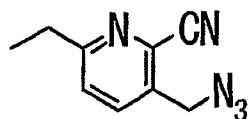
硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濾液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル=1:2→酢酸エチル-メタノール=4:1)で精製した。標記化合物化合物 (2.16g)を淡黄色油状物として得た。(収率:87.6%)

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDC13)  $\delta$  (ppm)

1.28 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, s),

7.17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, s)

(工程6) 3-(アジドメチル)-6-エチル-2-ピリジンカルボニトリル



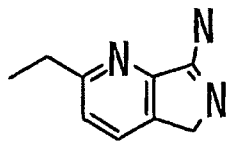
- 10 5-(アジドメチル)-2-エチル-1-ピリジニウムオレイト (2.16g, 12.1mmol) をアセトニトリル (25ml) に溶解し、窒素気流下、トリメチルシリルニトリル 1.77ml (13.3mmol), ジメチルカルバモイルクロライド 1.23ml (13.3mmol) を加えて、室温にて 66 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて処理した後に、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濾液を減圧下で濃縮後、残渣を
- 15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (2.05g) を無色オイルとして得た。(収率 90.4%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDC13)  $\delta$  (ppm)

1.31 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.87 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, s),

7.41 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

- 20 (工程7) 2-エチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-アミン



3-(アジドメチル)-6-エチル-2-ピリジンカルボニトリル (1.0g, 5.34mmol) をテト

- ラヒドロフラン(16ml)-水(0.8ml)に溶解し、氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン(2.1g, 8.01mmol)を加えて、室温にて2.0時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=4:1→酢酸エチル：メタノール：アンモニア水=2:1:0.1)で精製した。標記化合物(0.769g)を淡緑色として得た。(収率 89.3%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.33(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.89(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.47(2H, br), 4.56(2H, s),  
 1.16(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

(実施例23：最終工程)

- 10 実施例3の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

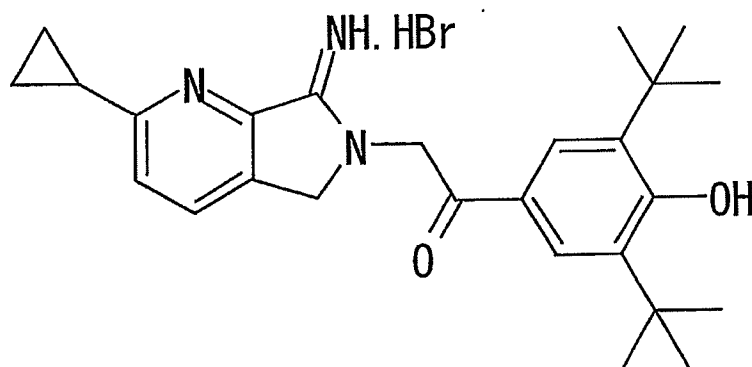
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1.31(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.42(18H, s), 2.94(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.85(2H, s),  
 5.56(2H, s), 7.73(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.77(2H, s), 8.18(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
 9.85(1H, s)

- 15 MS:m/e (ESI) 408.2 (MH<sup>+</sup>)

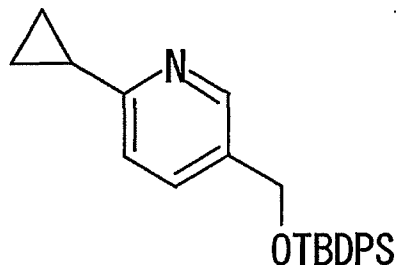
<実施例24>

2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-  
エタノン)-1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシフェニル)-エタノン;臭化水素  
酸塩





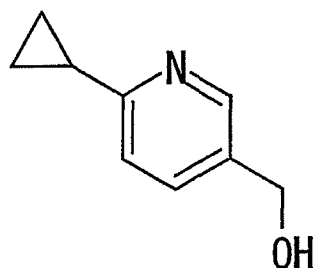
(工程1) 1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル [(6-シクロプロピル-3-ピリジル)メチル] エーテル



- 5 1.0M シクロプロピルマグネシウム ブロミドを以下のように調整した。マグネシウム (0.64g, 26mmol atom) にシクロプロピル ブロミド (2.1ml, 26mmol) の無水テトラヒドロフラン (24ml) 溶液の 1/3 を一気に加えると激しく加熱還流する。引き続き残り 2/3 の溶液を 15 分かけゆっくり滴下し、さらに加熱還流下 30 分撹拌した。室温に冷却し次の反応に用いた。

- 10 1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル [(6-クロロ-3-ピリジル)メチル] エーテル (5.0g, 13mmol) のテトラヒドロフラン (26ml) 溶液に室温で  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})_2$  (0.45g, 0.66mmol) を加え、引き続き 1.0M シクロプロピルマグネシウム ブロミド (16ml) をゆっくり滴下し室温で 5.5 時間撹拌した。さらに 1.0M シクロプロピルマグネシウム ブロミド (10ml) を 1.5 時間かけゆっくり滴下しさらに 15 時間撹拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加え 3 時間撹拌後、セライト濾過し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (1.3g) を不純物との混合物として得た。本成績体はさらなら精製をすることなく次の反応に用いた。

(工程2) (6-シクロプロピル-3-ピリジル)メタノール

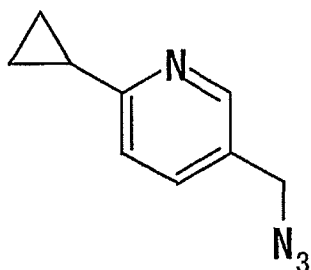


- 5 1-(第3ブチル)-1,1-ジフェニルシリル [(6-シクロプロピル-3-ピリジル)メチル] エーテル (1.3g) のテトラヒドロフラン (7ml) 溶液に氷冷下 1.0M テトラ n-ブチルアンモニウムフルオライド-テトラヒドロフラン (3.7ml, 3.7mmol) を滴下し 1 時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (283mg, 2 工程 14%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- 10 0.88-1.07 (4H. m). 1.80-1.95 (1H. m). 1.99-2.09 (1H. m). 4.65 (2H. s). 7.11 (1H. d. J=8.0Hz). 7.56 (1H. brd. J=8.0Hz). 8.39 (1H. brs).

(工程 3) (6-シクロプロピル-3-ピリジル)メチル アジド



- 15 (6-シクロプロピル-3-ピリジル)メタノール (283mg, 1.90mmol) のトルエン (4ml) 溶液に室温でジフェニルフォスホリルアジド (0.49ml, 2.3mmol) および 1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデ-7-セン (0.34ml, 2.3mmol) を順次滴下し 3 時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカ

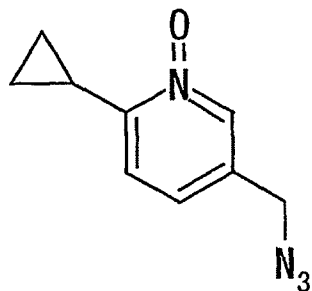
ラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (330mg, quant.) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

0.80-1.20 (4H. s). 1.95-2.11 (1H. m). 4.30 (2H. s). 7.15 (1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 7.50 (1H. dd.  $J=8.0\text{and}2.4\text{Hz}$ ). 8.38 (1H. d.  $J=2.4\text{Hz}$ ).

5

(工程 4) 5-(アジドメチル)-2-シクロプロピル-1-ピリジニウムオキサイド



(6-シクロプロピル-3-ピリジル)メチル アジド (330mg, 1.89mmol) の塩化メチレン (4ml) 溶液に、氷冷下 75%メタクロロ過安息香酸 (560mg, 2.27mmol) を加え次第に室温まで昇温させながら 17 時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、反応液をそのまま、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し酢酸エチル-メタノール (10:1) 溶出部より標記化合物 (227mg, 63%) を無色油状物として得た。

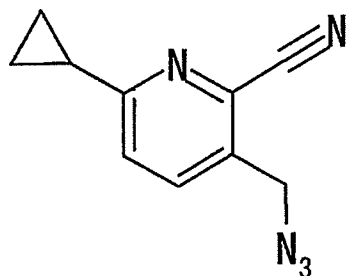
10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

0.71-0.89 (2H. m). 1.11-1.31 (2H. m). 2.63-2.80 (1H. m). 4.30 (2H. s). 6.87 (1H. d.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 7.11 (1H. brd.  $J=8.0\text{Hz}$ ). 8.26 (1H. brs).

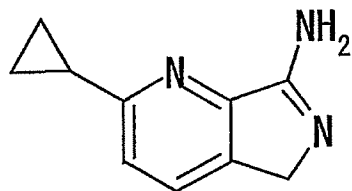
15

(工程 5) 3-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-2-ピリジンカルボニトリル



- 5- (アジドメチル)-2-シクロプロピル-1-ピリジニウムオキサイド (227mg, 1.19mmol) のアセトニトリル (4ml) 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド (0.19ml, 1.4mmol) およびジメチルカルバミル クロリド (0.13ml, 1.4mmol) を順次加え、室温で 95 時間攪拌した。反応終了を薄層で確認後、飽和重曹水溶液を加え 10min. 攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水および飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 (230mg, 97%) を得た。
- 10  $^1\text{H-NMR}$  (CDC13)  $\delta$  (ppm)  
1.00-1.20 (4H. m). 2.00-2.15 (1H. m). 4.58 (2H. s). 7.38 (1H. d.  $J=8.4\text{Hz}$ ). 7.67 (1H. d.  $J=8.4\text{Hz}$ ).

(工程 6) 2-シクロプロピル-5H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-7-アミンの合成



- 15 3-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-2-ピリジンカルボニトリル (230mg, 1.15mmol) のテトラヒドロフラン (4ml)-H<sub>2</sub>O (0.2ml) 混合溶液に室温でトリフェニルホスフィン (365mg, 1.39mmol) を加え 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し酢酸エチル-メタノール

-29%NH<sub>3</sub>aq. (30:10:1) 溶出部より標記化合物 (180mg, 90%) を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.85-1.12 (4H. m). 2.10-2.27 (1H. m). 4.38 (2H. s). 6.19 (brs). 7.23 (1H. d. J=8.0Hz).

5 7.79 (1H. d. J=8.0Hz).

(実施例 24 : 最終工程)

2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-アミン (100mg, 0.557mmol) および 2-ブロモ-1-[3,5-ジ(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン

(227mg, 0.694mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を室温で 17h. 撹拌した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチルから結晶化し目的化合物 (210mg, 73%) を無色アモルファスとして得た。

10

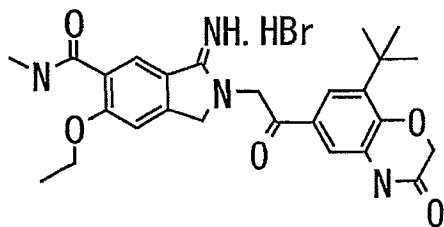
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1.03-1.12 (4H. m). 1.41 (18H. s). 2.26-2.36 (1H. m). 4.81 (2H. s). 5.53 (2H. s). 7.71 (1H. d. J=8.0Hz). 7.76 (2H. s). 8.09 (1H. d. J=8.0Hz). 9.63 (1H. brs).

15 MS:m/e (ESI) 420.2 (MH<sup>+</sup>)

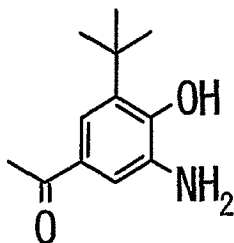
<実施例 25>

2-[2-(8-第3ブチル 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



20

(工程 1) 1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン

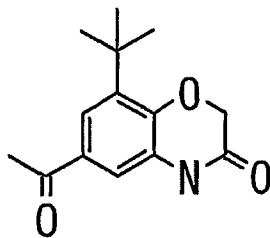


- 室温下、1-[3-(第3ブチル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル]-1-エタノン  
(1.00g, 4.22mmol)の酢酸エチル(10ml)溶液に、含水(50%)の10%パラジウム炭素  
(100mg)を加え、常圧にて水素添加を3時間行った。10%パラジウム炭素をセライ  
5 ト濾去した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー  
(wakogel-C200, 10g)に付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4~1:3)の流分より、標記  
化合物(627mg, 収率71.8%)を淡赤色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.36 (9H, s), 2.42 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=2.4Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4Hz)

- 10 (工程2) 6-アセチル-8-(第3ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン  
-3-オン



- 室温下、1-[3-アミノ-5-(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン  
(300mg, 1.45mmol)の塩化メチレン(3ml)-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml)の  
15 混合溶液に、塩化クロロアセチル(0.14ml, 1.76mmol)を加え、30分間攪拌した。  
反応液に酢酸エチルを加えて分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水  
硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をジメチルホルムア  
ミド(6ml)に溶解し、炭酸カリウム(401mg, 2.90mmol)をくわえ、窒素雰囲気下に

70℃で7時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(wakogel-C200, 7g)に付し、酢酸エチル-トルエン(1:9~1:6)の流分より目的物を含む画分を得、ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、標記化合物(102mg, 収率 28.5%)を黄色土色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.36(9H, s), 2.51(3H, s), 4.65(2H, s), 7.40(1H, d, J=2.0), 7.51(1H, d, J=2.0Hz), 10.80(1H, s)

10 (工程3) 6-(2-ブロモアセチル)-8-(第3ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン



窒素雰囲気下、6-アセチル-8-(第3ブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン(30mg, 0.12mmol)の塩化メチレン(0.4ml)-メタノール(0.1ml)混合溶液に、三臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(64mg, 0.13mmol)を加え、室温下に3時間攪した。溶媒を減圧下に留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel-C200, 1g)に付し、クロロホルムの流分より、標記化合物(36mg, 収率 91%)を淡黄色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.38(9H, s), 4.68(2H, s), 4.85(2H, s), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 10.85(1H, s)

(実施例25：最終工程)

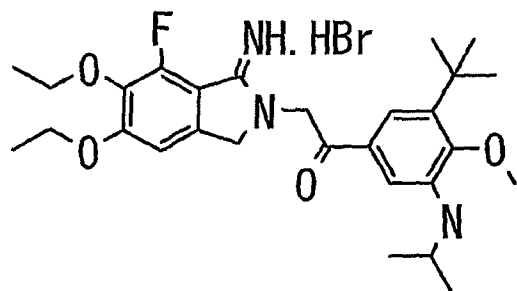
窒素雰囲気下、3-アミノ-6-エトキシ-1H-5-イソインドールカルボキサミド  
(72mg, 0.31mmol) と 6-(2-ブロモアセチル)-8-(第3ブチル)-3,4-ジヒドロ  
-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン(200mg, 0.61mmol) のジメチルホルムアミド  
(1ml) 溶液を、70℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル  
クロマトグラフィー(NAM-200H, 5g)に付し、5%メタノール-クロロホルム～10%メタ  
ノール-クロロホルムの流分より目的物画分を得、アセトニトリル-メタノールよ  
り再結晶し、目的化合物(87mg, 収率 50%)を淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

3.9 (9H, s), 1.43 (3H, t, J=6.8Hz), 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 4.30 (2H, q, J=6.8Hz), 4.72 (2  
H, s), 4.86 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.56 (2H, s), 8.22 (1H, q, J=4.4  
Hz), 8.58 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.86 (1H, s), 10.95 (1H, s)

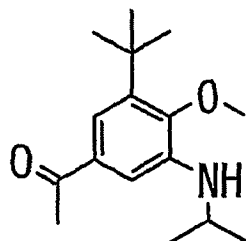
<実施例 26>

1-(3-第3ブチル 5-イソプロピルアミノ-4-メトキシフェニル)-2-(5,6-ジエト  
キシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタノン; 臭  
化水素酸塩

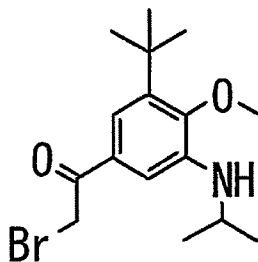


(工程1) 1-[3-(第3ブチル)-5-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシフェニル]-1-  
エタノン





- 1-[3-アミノ-5-(tert-ブチル)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン(4g, 19mmol)のメタノール(20ml)溶液にオルトギ酸トリメチル(20ml)、パラトルエンスルホン酸(0.5g, 1.9mmol)、3A-モレキュラーシーブス(4g)を加え室温で13時間攪拌した。
- 5 反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗生成物として 3-(tert-ブチル)-5-(1,1-ジメトキシエチル)-2-メトキシアニリン 5.2g を得た。本化合物(5.2g, 19mmol)のメタノール(6ml)溶液にアセトン(1.7ml, 22mmol)、酢酸(3.2ml, 56mmol)、3A-モレキュラーシーブス(2g)を加え室温
- 10 で3時間攪拌した。反応液に水素化シアノホウ素ナトリウム(1.1g, 17mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 1.0g を淡黄色油状物として得た。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)  
 1.25(6H, d, J=6.4Hz) 1.40(9H, s) 2.56(3H, s) 3.60~3.72(1H, m) 3.77(3H, s) 7.17(1H, d, J=2.0Hz) 7.31(1H, d, J=2.0Hz)
- (工程2) 2-ブロモ-1-[3-(第3ブチル)-5-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン



5 1-[3-(tert-ブチル)-5-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシフェニル]-1-エタノン (0.4g, 1.5mmol) のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に氷冷下トリエチルアミン (0.63ml, 4.5mmol)、第3ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (0.6g, 2.3mmol) を加え同温で 30 分間攪拌した後、N-ブロモスクシンイミド (0.53g, 3.0mmol) を加え更に 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 410mg を淡黄色油状物として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)  
1.26 (6H, d, J=6.4Hz) 1.40 (9H, s) 3.30~3.37 (1H, m) 3.78 (3H, s) 4.42 (2H, s) 7.18 (1H, d, J=2.0Hz) 7.34 (1H, d, J=2.0Hz)

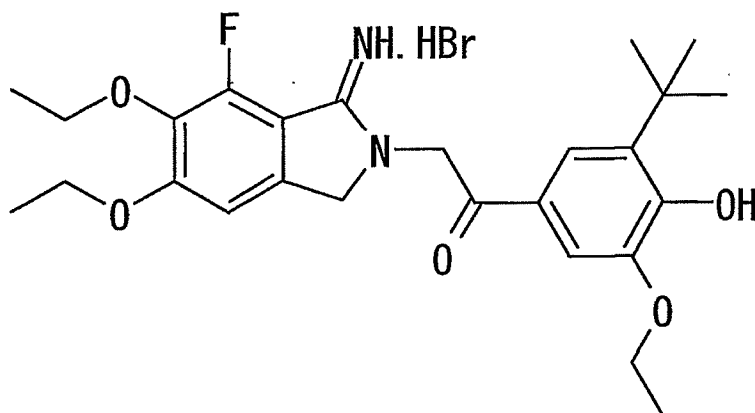
(実施例 26 : 最終工程)

実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

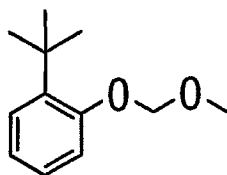
15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)  
1.19 (6H, d, J=6.4Hz) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz) 1.36 (9H, s) 1.40 (3H, t, J=7.2Hz)  
3.60~3.76 (1H, m) 3.71 (3H, s) 4.11 (2H, q, J=7.2Hz) 4.21 (2H, q, J=7.2Hz)  
7.8 (2H, s) 4.89 (1H, d, J=8.4Hz) 5.45 (2H, s) 7.13 (1H, s) 7.20 (1H, s) 7.33 (1H, s)

<実施例 27>

20 1-(3-第3ブチル 5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) 1-(第 3 ブチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン

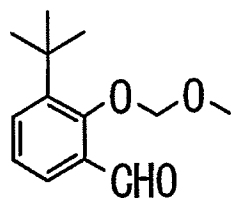


5 2-第 3 ブチルフェノール(700g, 4.67mol) のジメチルホルムアミド(3000ml) 溶液に水素化ナトリウム(214g, 4.90mol) クロロメチルメチルエーテル(394g, 4.90) を氷冷下で徐々に加え、0℃で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢エチで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 1013g を淡黄色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.42(9H, s) 3.52(3H, s) 5.24(2H, s) 6.94(1H, t, J=8.2Hz) 7.11(1H, d, J=8.2Hz) 7.14(1H, t, J=8.2Hz) 7.31(d, 1H, J=8.2Hz)

(工程 2) 3-(第 3 ブチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

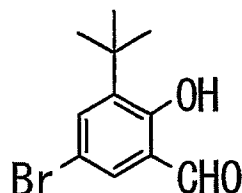


- 5 1-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン(1013g, 4.67mol)、テトラメチルエチレンジアミン(754g, 6.5ml)の乾燥エーテル溶液に氷冷下、2.6M n-BuLi ヘキサン溶液を徐々に加え室温で3時間攪拌した。再度0℃に冷却後ジメチルホルムアミド(1000ml, 14mol)を徐々に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に徐々に加え酢エチで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧留去後、標記化合物 1247g を粗生成物として赤色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

- 10 1.43(9H, s) 3.64(3H, s) 5.03(2H, s) 7.17(1H, t, J=8.2Hz) 7.59(1H, d, J=8.2Hz) 7.64(1H, d, J=8.2Hz) 10.23(1H, s)

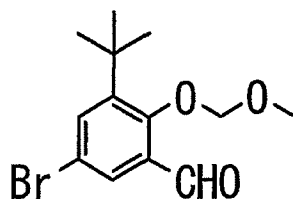
(工程3) 5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド



- 15 3-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド(1247g, 4.67mol)のメタノール(4000ml)に氷冷下ブロミン(747g)を徐々に加えた。20℃で1時間攪拌した後溶媒を減圧留去し残渣に酢エチを加え水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧留去し、標記化合物 1333g を粗生成物として赤色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

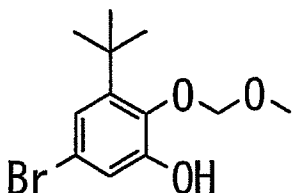
- 20 1.42(9H, s) 3.62(3H, s) 5.03(2H, s) 7.64(1H, s) 7.81(1H, s) 10.12(1H, s)

(工程4) 5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1333g, 4.67mol)の塩化メチレン(4000ml)溶液に I-PrNEt<sub>2</sub>(834g, 6.46g), クロロメチルメチルエーテル(451g, 5.60mol)を氷冷下徐々に加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を一旦減圧留去した後、残渣に酢エチを加え飽和食塩水え2回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 1338g を淡黄色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

40 (9H, s) 3.61 (3H, s) 5.02 (2H, s) 7.67 (1H, s) 7.82 (1H, s) 10.13 (1H, s)

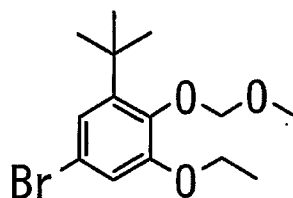
(工程5) 5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)フェノール

5-ブロモ-3-(第3ブチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド(30g, 97mmol)の塩化メチレン(200ml)に 70% mCPBA (25g)を加え 50℃で2時間攪拌した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、飽和重曹溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 17g を淡黄色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1. 30 (9H, s) 3. 68 (3H, s) 4. 96 (2H, s) 6. 88 (1H, s) 7. 02 (1H, s) 8. 21 (1H, s)

(工程 6) 5-ブロモ-1-(第 3 ブチル)-3-エトキシ-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン

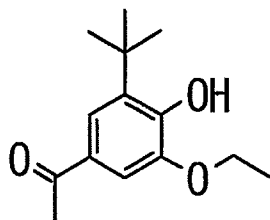


- 5 5-ブロモ-3-(第 3 ブチル)-2-(メトキシメトキシ)フェノール (7.76g, 26.8mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸セシウム (10.05g, 30.9mmol), EtI (2.58ml, 32.2mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢エチを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 6.5g を黄色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1. 39 (9H, s) 1. 45 (3H, t, J=7. 2Hz) 3. 64 (3H, s) 4. 00 (2H, q, J=7. 2Hz) 5. 16 (2H, s) 6. 91 (1H, d, J=2. 4Hz) 7. 04 (1H, d, J=2. 4Hz)

(工程 7) 1-[3-(第 3 ブチル)-5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン



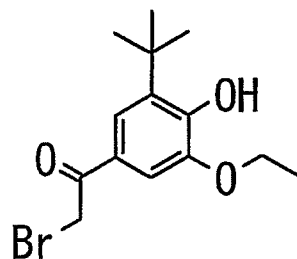
- 15 5-ブロモ-1-(第 3 ブチル)-3-エトキシ-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (6.5g, 20.4mmol) のトルエン (68ml) 溶液にトリブチル(1-エトキシビニル)チン (7.77g, 21.52mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.18g, 1.02mmol) を加え 100°C で 18 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢エチを加え 20%KF 水溶液で洗浄しセライト濾過後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残渣のメタノール (80ml)

溶液に 1N. HCl 水溶液 15ml を加え室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水で塩基性とし、酢エチで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物 3.17g を無色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.43 (9H, s) 1.48 (3H, t, J=7.2Hz) 2.56 (3H, s) 4.18 (2H, q, J=7.2Hz) 6.54 (s, 1H) 7.40 (1H, s) 7.57 (1H, s)

(工程 8) 2-ブロモ-1-[3-(第 3 ブチル)-5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン



10

1-[3-(第 3 ブチル)-5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン (150mg, 0.635mmol) の塩化メチレン-メタノール (4ml:1ml) 溶液にテトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド (321mg, 0.666mmol) を加え室温で 8 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物 60mg を無色結晶として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

1.43 (9H, s) 1.49 (3H, t, J=7.2Hz) 4.19 (2H, q, J=7.2Hz) 4.41 (2H, s) 6.63 (1H, s) 7.42 (1H, d, J=2.0Hz) 7.60 (1H, d, J=2.0Hz)

(実施例 27 : 最終工程)

20

2-ブロモ-1-[3-(第 3 ブチル)-5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン (55mg, 0.174mmol), 5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1H-3-イソインドールアミン (40mg, 0.166mmol) のジメチルホルムアミド溶液を室温で 7 時間攪拌した。溶媒を

減圧留去し残渣をナムシリカゲル（酢エチ：メタノール）にて精製し目的化合物  
62mg を無色結晶として得た。

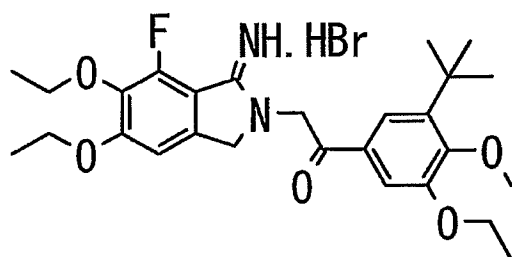
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ) 1. 36-1. 41 (15H, m) 4. 08-4. 15 (4H, m) 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ) 4. 78 (2H, s) 5. 44 (2H, s) 7. 33 (1H, s) 7. 42 (1H, s) 7. 50 (1H, s) 9. 00 (1H, brs) 9. 30 (1H, brs) 9. 44 (1H, brs).

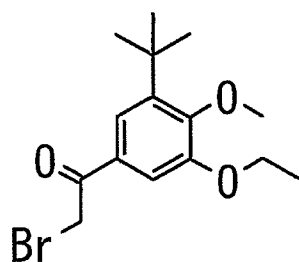
MS:  $m/e$  (ESI) 473. 2 ( $\text{MH}^+$ )

<実施例 28>

1-(3-第3ブチル 5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フル  
10 オロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) 2-ブromo-1-[3-(第3ブチル)-5-エトキシ-4-メトキシフェニル]-1-エ  
タノン



15 1-[3-(第3ブチル)-5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン  
(400mg, 1.69mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸セシウム (662mg, 2.03mmol), ヨウ  
化メチル (0.14ml, 2.20mmol) を加え室温で 10 時間攪拌した。反応液に水を加え酢  
酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥



後、溶媒を減圧留去した。残渣の塩化メチレン-メタノール(8ml:2ml)溶液にテトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド(841mg, 1.74mmol)を加え室温で8時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 491mg を無色油状物として得た。

5

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.40(9H, s) 1.50(3H, t, J=7.2Hz) 3.97(3H, s) 4.12(2H, q, J=7.2Hz) 4.42(2H, s) 7.46(1H, d, J=2.0Hz) 7.59(1H, d, J=2.0Hz)

(実施例 28 : 最終工程)

10

2-ブromo-1-[3-(第3ブチル)-5-エトキシ-4-メトキシフェニル]-1-エタノン(52mg, 0.159mmol), 5,6-ジエトキシ-4-フルオロ-1H-3-イソインドールアミン(33mg, 0.139mmol)のジメチルホルムアミド溶液を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣をナムシリカゲル(塩化メチレン-メタノール)にて精製し目的化合物 40.6mg を淡橙色結晶として得た。

15

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) δ (ppm)

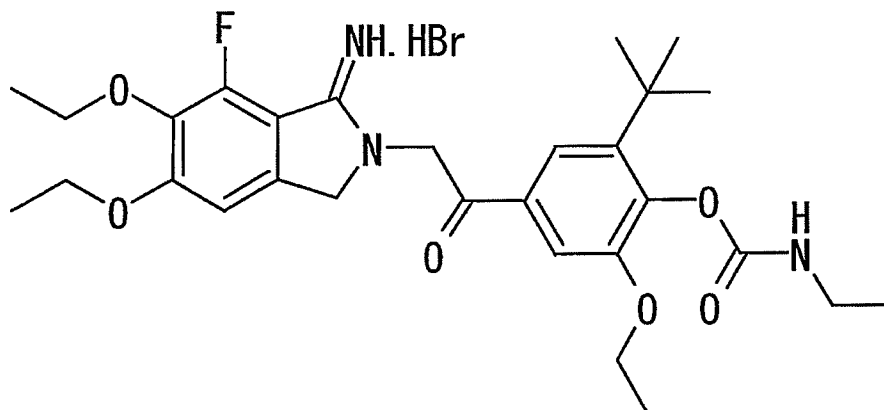
1.29(3H, t, J=7.2Hz) 1.36(9H, s) 1.38-1.43(6H, m) 3.89(3H, s) 4.08-4.24(6H, m) 4.79(2H, s) 5.48(2H, s) 7.33(1H, s) 7.51(2H, d, J=5.2Hz) 9.03(1H, brs) 9.26(1H, brs).

MS:m/e (ESI) 487.2 (MH<sup>+</sup>)

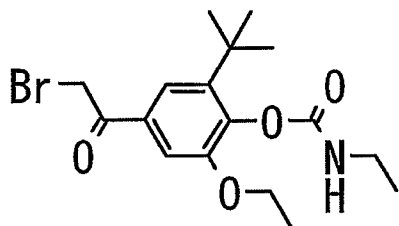
<実施例 29>

20

エチル-カルバミン酸 2-第3ブチル 4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-6-エトキシ-フェニル エステル;臭化水素酸塩



(工程 1) 4-(2-ブromoアセチル)-2-(第 3 ブチル)-6-エトキシフェニル N-エチル  
カーバメイト



- 5 1-[3-(第 3 ブチル)-5-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン  
(100mg, 0.423mmol) の塩化メチレン (4.2ml) 溶液にトリエチルアミン  
(0.02ml, 0.130mmol)、エチルイソシアネート (0.053ml, 0.677ml) を加え室温で 2 日  
間攪拌した。反応液に酢エチを加え水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾  
燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣の塩化メチレン-メタノール (5ml:1.2ml) 溶  
液にテトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド (214mg, 444mmol) を加え室  
温で 8 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 142mg を無色結晶  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- 15 (実施例 29: 最終工程)

実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、目的化合物を黄色固体として得た。

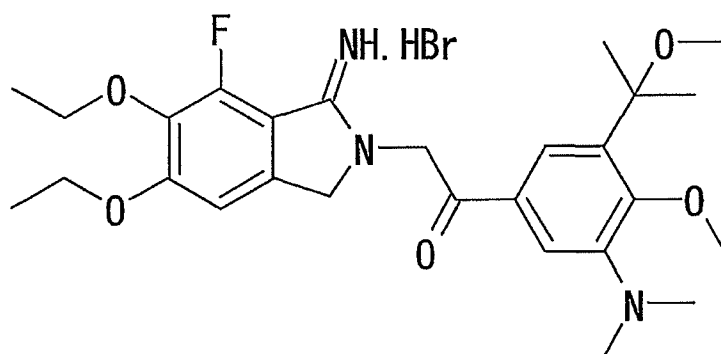
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

1. 08 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1. 27-1. 33 (15H, m), 1. 40 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3. 06-3. 14 (2H, m), 4. 03-4. 14 (4H, m), 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 80 (2H, s), 5. 50 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 51 (1H, s), 7. 55 (1H, s), 7. 86 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 9. 02 (1H, brs), 9. 33 (1H, brs).

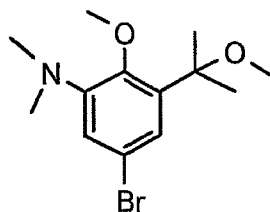
MS:  $m/e$  (ESI) 544. 3 ( $\text{MH}^+$ )

<実施例 3 O>

2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-1-[3-ジメチルアミノ-4-メトキシ-5-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-エタノン; 臭化水素酸塩



(工程 1) N-[5-ブロモ-2-メトキシ-3-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フェニル]-N,N-ジメチルアミン



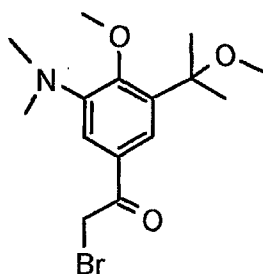
2-[5-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-プロパノール (410 mg) をメタノール-塩酸 100 mL に溶解し 14 時間加熱還流した。混合物を室温まで

冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、水を加え、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和食塩水により洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物 370 mg を油状物として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 1.57 (3H, s), 1.60 (3H, s), 2.77 (6H, s), 3.40 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(工程 2) 2-プロモ-1-[3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシ-5-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フェニル]-1-エタノシン



10

実施例 8 の工程 7 と同様の方法で合成し、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 1.60 (6H, s), 2.80 (6H, s), 3.23 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.52 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

15 (実施例 30 : 最終工程)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

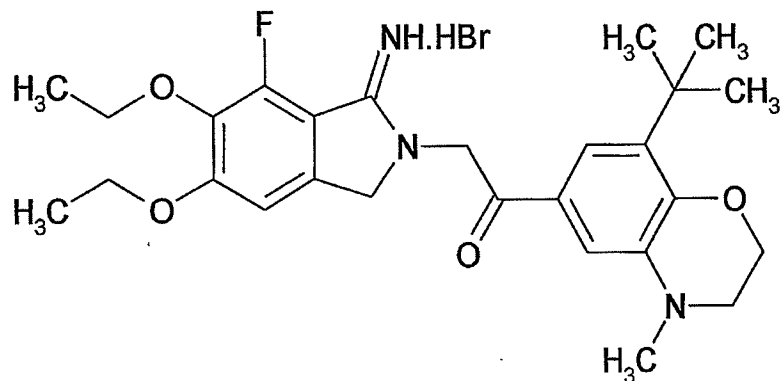
1.29 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.53 (6H, s), 2.76 (6H, s), 3.16 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.80 (2H, s), 5.49 (2H, s), 7.34 (1H, br. s), 7.46 (1H, br. s), 7.67 (1H, br. s), 9.05 (1H, br. s), 9.31 (1H, br. s)

20 MS:  $m/e$  (ESI) 502.2 ( $\text{MH}^+$ )

以下の実施例化合物は、各種 2-イミノ-ジヒドロピロロ[3,4-b~e]ピリジンまたは 1-イミノイソインドリン誘導体と各種 2-ブロモ-1-エタノン誘導体から前記実施例 3 の最終工程と同様の方法で合成し、標記化合物を淡黄色～黄色固体として得た。

# 5 実施例 31

1-(8-第 3 ブチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



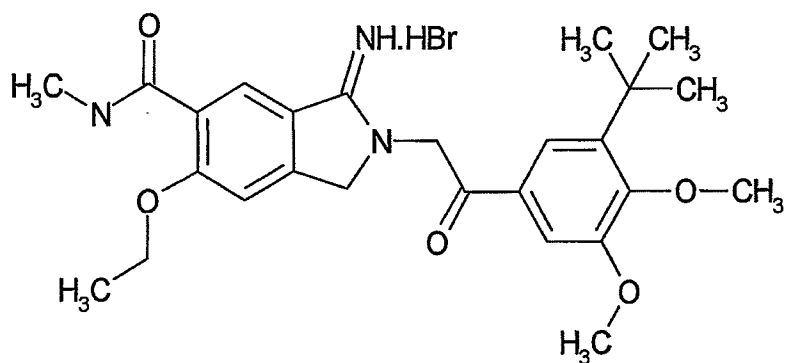
# 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 28 (3H, t, J=7.1Hz), 1. 34 (9H, s), 1. 48 (3H, t, J=7.1Hz), 3. 23-3. 37 (2H, m), 2. 90 (3H, s), 4. 12 (2H, q, J=7.1Hz), 4. 22 (2H, q, J=7.1Hz), 4. 33 (2H, brs), 4. 79 (2H, s), 5. 46 (2H, s), 7. 16 (1H, s), 7. 27 (1H, s), 7. 33 (1H, s), 9. 04 (1H, brs), 9. 32 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 484. 3 (MH<sup>+</sup>)

# 15 実施例 32

2-[2-(3-第 3 ブチル-4,5-ジメトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



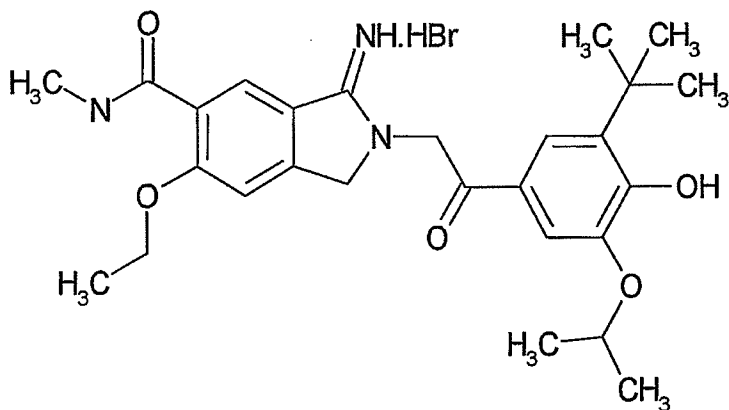
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 38 (9H, s), 1. 43 (3H, t, J=7Hz), 2. 85 (3H, d, J=5Hz), 3. 89 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 4. 30 (2H, q, J=7Hz), 4. 87 (2H, s), 5. 54 (2H, s), 7. 55 (2H, s), 7. 56 (1H, s), 8. 22 (1H, q, J=8Hz), 8. 58 (1H, s).

5

### 実施例 33

2-[2-(3-第3ブチル-4-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



10

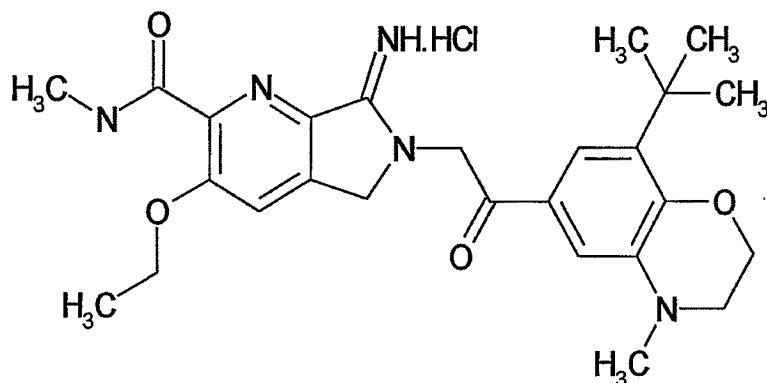
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 33 (6H, d, J=6. 0Hz), 1. 41 (9H, s), 1. 44 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 85 (3H, d, J=4. 4Hz), 4. 30 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 67 (1H, m), 4. 86 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 49 (1H, s), 7. 52 (1H, s), 7. 5

5 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.59 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.87 (1H, s).

#### 実施例 34

6-[2-(8-第 3 ブチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピ  
5 リジン-2-カルボン酸メチルアミド;塩酸塩

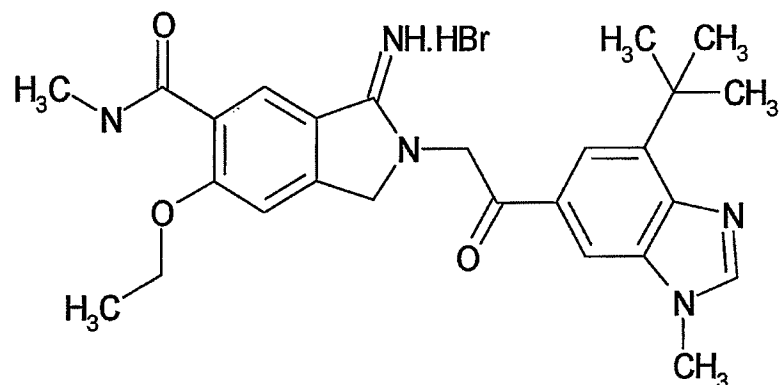


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.36 (9H, s), 1.38 (3H, t, J=6.8Hz), 2.79 (3H, d, J=4.0Hz), 2.93 (3H, s), 3.33 (2H, s), 4  
10 .26 (2H, q, J=6.8Hz), 4.36 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.29 (1H, s)  
, 8.01 (1H, s), 8.59 (1H, q, J=4.0Hz), 9.55 (1H, s), 9.97 (1H, s).

#### 実施例 35

2-[2-(7-第 3 ブチル-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-オキシ-エチ  
ル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチ  
ルアミド;臭化水素酸塩



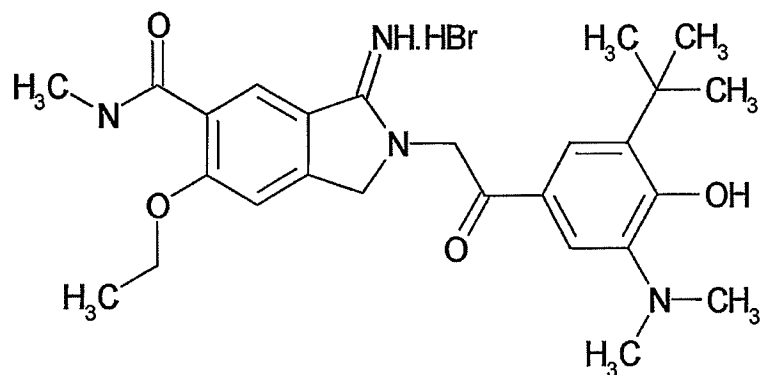
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 42 (3H, t, J=7Hz), 1. 55 (9H, s), 2. 74 (3H, d, J=4Hz), 3. 94 (3H, s), 4. 29 (2H, q, J=7Hz), 4. 89 (2H, s), 5. 60 (2H, s), 7. 55 (1H, s), 7. 71 (1H, s), 8. 22 (1H, q, J=4Hz), 8. 23 (1H, s), 8. 42 (1H, s), 8. 58 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 462. 0 (MH<sup>+</sup>)

実施例 36

2-[2-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

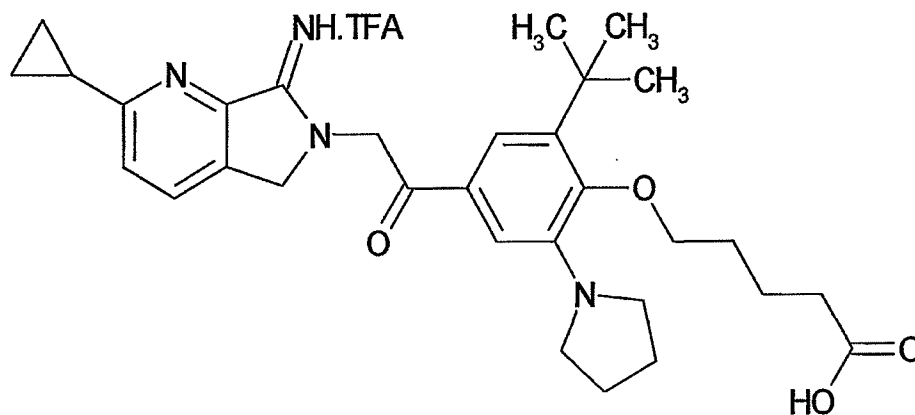
1. 41 (12H, m), 2. 63 (6H, s), 2. 84 (2H, s), 4. 30 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 86 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 56 (1H, s), 7. 66 (1H, s), 7. 71 (1H, s), 8. 22 (1H, s), 8. 57 (1H, s), 9. 17 (1H, s), 9. 8



4 (1H, s).

### 実施例 37

5-{2-第 3 ブチル-4-[2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ  
[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-6-(ピロリジン-1-イル)-フェノキシ}-ペン  
 5 タン酸;トリフルオロ酢酸塩



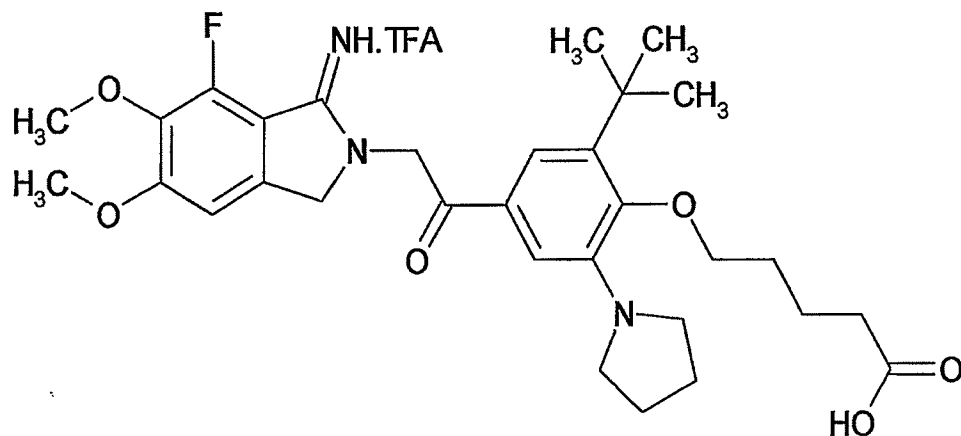
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.00-1.15 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.85 (4H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 3.03-3.20 (4H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 4.81 (2H, s), 5.53 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz), 8.09 (1H, d, J=8.0Hz), 9.41-9.49 (1H, m), 9.61-9.70 (1H, m).

MS:m/e (ESI) 533.3 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 38

5-{2-第 3 ブチル-4-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イ  
ソインドール-2-イル)-アセチル]-6-(ピロリジン-1-イル)-フェノキシ}-ペンタ  
 15 ン酸;トリフルオロ酢酸塩



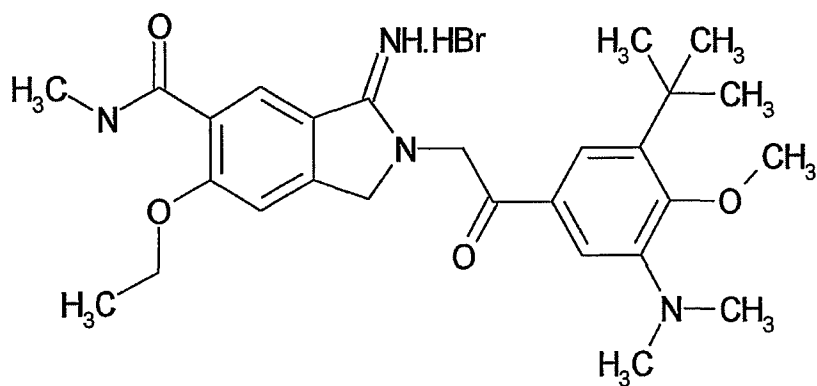
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 38 (9H, s) , 1. 55-1. 99 (8H, m) , 2. 17-2. 36 (2H, m) , 2. 94-3. 20 (4H, m) , 3. 57-4. 27 (8H, m) , 4. 79 (2H, s) , 5. 47 (2H, s) , 7. 36 (2H, s) , 7. 45 (1H, s) , 9. 01-9. 11 (1H, m) , 9. 22-9. 35 (1H, m) .

5

実施例 39

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



10

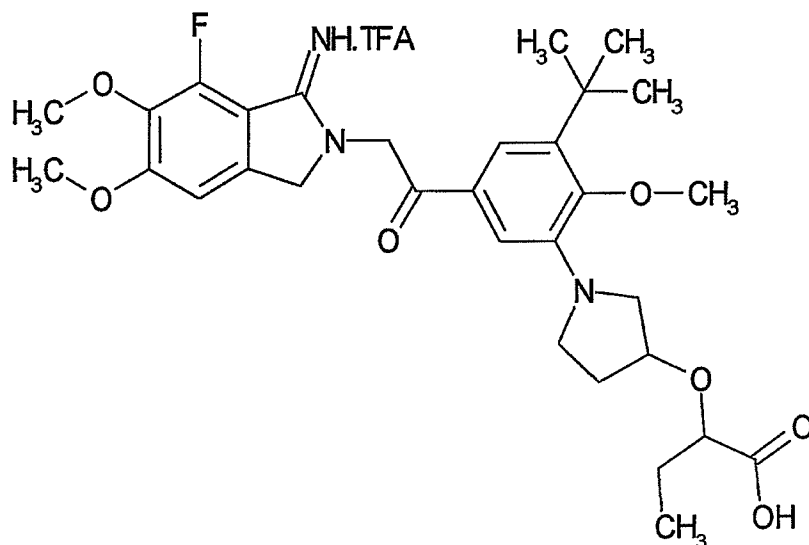
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 39 (12H, m) , 2. 77 (6H, s) , 2. 84 (3H, s) , 3. 85 (3H, s) , 4. 30 (2H, q, J=7. 2Hz) , 4. 86 (2H, s) , 5. 52 (2H, s) , 7. 48 (1H, s) , 7. 56 (2H, s) , 8. 22 (1H, s) , 8. 57 (1H, s) , 9. 18 (1H, s) , 9. 8

5 (1H, s):

実施例 40

2-(1-{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ  
-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシフェニル}-ピロリジン-3-イル  
オキシ)-酪酸;トリフルオロ酢酸塩

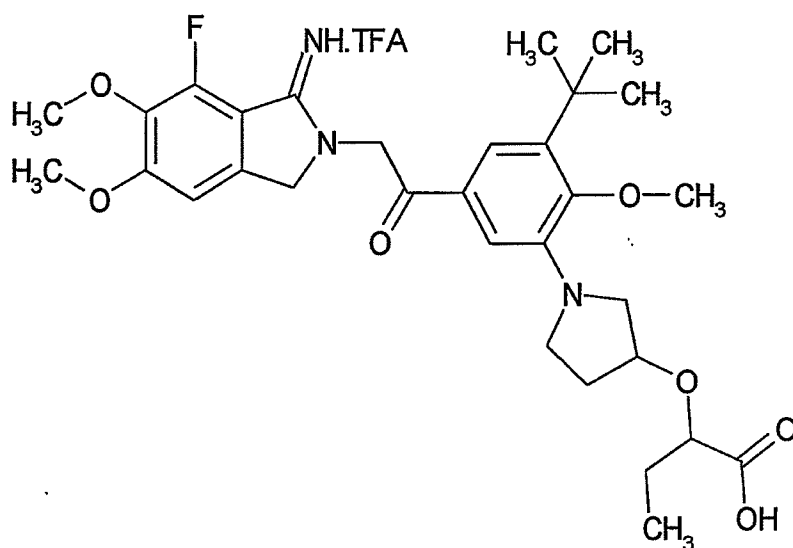


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.92 (3H, t, J=7.6Hz), 1.44 (9H, s), 1.61-1.83 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.41-3.56 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=7.6 and 4.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.25-4.33 (1H, m), 4.85 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例 41

2-(1-{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ  
-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシフェニル}-ピロリジン-3-イル  
オキシ)-酪酸;トリフルオロ酢酸塩

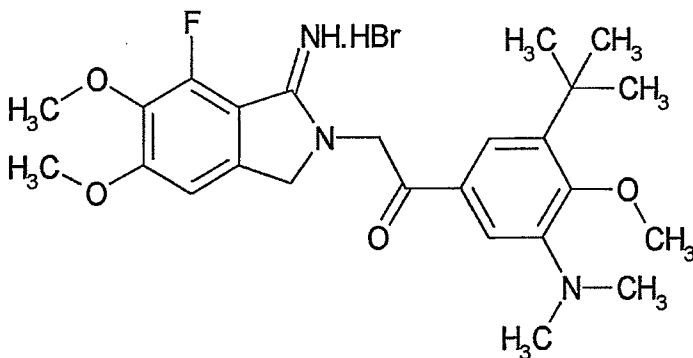


$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 00 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1. 44 (9H, s), 1. 63-1. 87 (2H, m), 2. 04-2. 19 (2H, m), 3. 13-3. 22 (1H, m), 3. 22-3. 30 (1H, m), 3. 40-3. 57 (2H, m), 3. 74 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 3. 98 (1H, dd,  $J=7.6$  and  $4.4\text{Hz}$ ), 4. 02 (3H, s), 4. 25-4. 35 (1H, m), 4. 86 (2H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 24 (1H, s), 7. 46 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7. 60 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

実施例 42

1-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

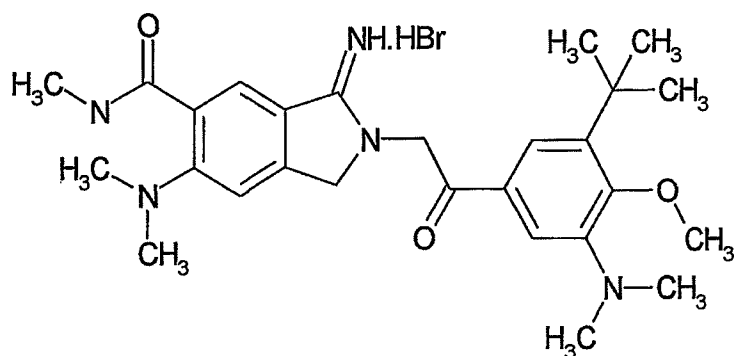


$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 37 (9H, s), 2. 75 (6H, s), 3. 82 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 80 (2H, s), 5. 49 (2H, s), 7. 37 (1H, s), 7. 45 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7. 53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9. 06 (1H, brs), 9. 28 (1H, brs).

5 実施例 43

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩

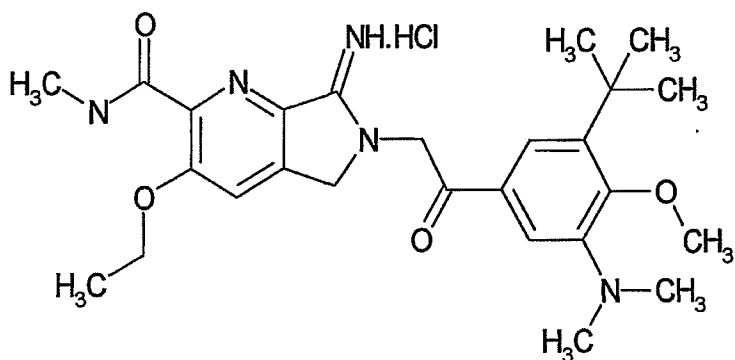


10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 37 (9H, s), 2. 75 (6H, s), 2. 77 (3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 2. 92 (6H, s), 3. 82 (3H, s), 4. 73 (2H, s), 5. 44 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 45 (1H, s), 7. 53 (1H, s), 8. 06 (1H, ), 8. 36 (1H, q,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8. 93 (1H, brs), 9. 49 (1H, brs).

実施例 44

15 6-[2-(3-第 3 ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;塩酸塩



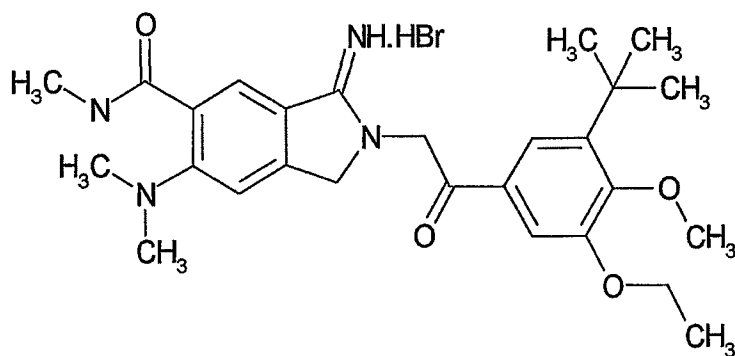
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 36 (3H, t, J=6.8Hz), 1. 37 (9H, s), 2. 76 (6H, s), 2. 77 (3H, d, J=4.0Hz), 3. 83 (3H, s), 4. 24 (2H, q, J=6.8Hz), 4. 85 (2H, s), 5. 60 (2H, s), 7. 48 (1H, s), 7. 54 (1H, s), 8. 00 (1H, s), 8. 57 (1H, q, J=4.0Hz), 9. 56 (1H, brs), 9. 97 (1H, brs).

5

実施例 45

2-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

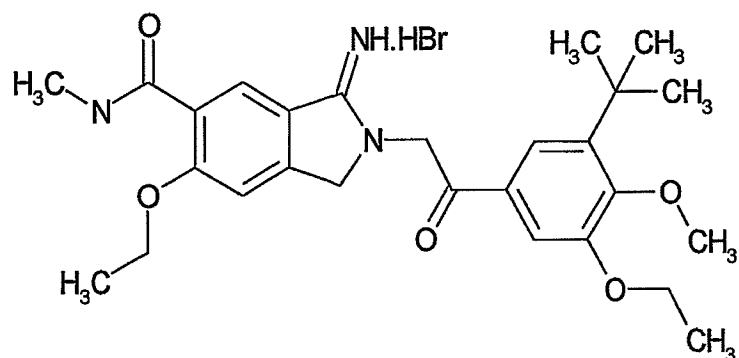
1. 36 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=6.8Hz), 2. 77 (3H, d, J=4.4Hz), 2. 92 (6H, s), 3. 89 (3H, s), 4. 13 (2H, q, J=6.8Hz), 4. 74 (2H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 51 (2H, d, J=7.6Hz), 8. 07 (1H, s), 8. 35-8. 38 (1H, m), 8. 94 (1H, brs), 9. 54 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 481.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 46

2-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;

5 臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.36 (9H, s), 1.39-1.43 (6H, m), 2.82 (3H, d, J=4.8Hz), 3.89 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.85 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.51-7.54 (3H, m), 8.21 (1H, q, J=4.8Hz), 8.56 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 9.85 (1H, brs).

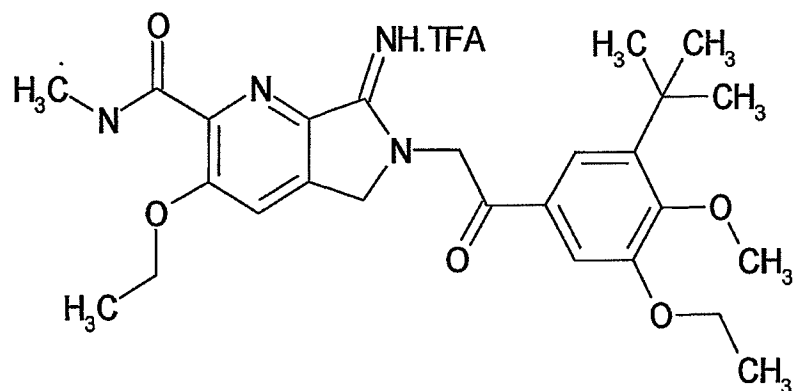
10

MS:m/e (ESI) 482.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 47

6-[2-(3-第3ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル

15 アミド;トリフルオロ酢酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

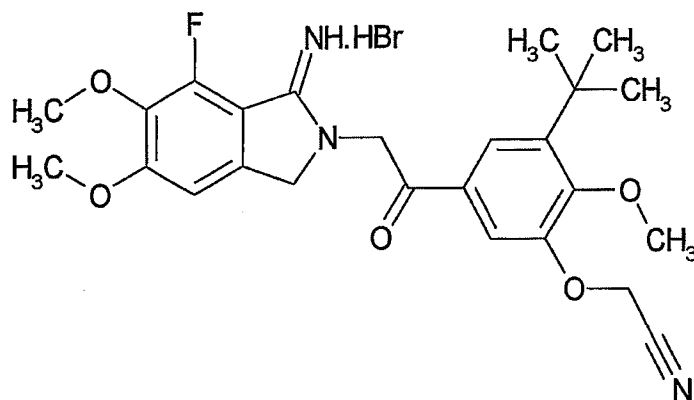
1. 36 (9H, s), 1. 40-1. 43 (6H, m), 2. 78 (3H, d, J=4. 8Hz), 3. 90 (3H, s), 4. 13 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 24 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 89 (2H, s), 5. 54 (2H, s), 7. 50-7. 52 (2H, m), 8. 00 (1H, s), 8. 53 (1H, m), 9. 42 (1H, brs), 9. 96 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 483. 1 (MH<sup>+</sup>)

実施例 48

{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イン  
インドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトニトリル;臭化

10 水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

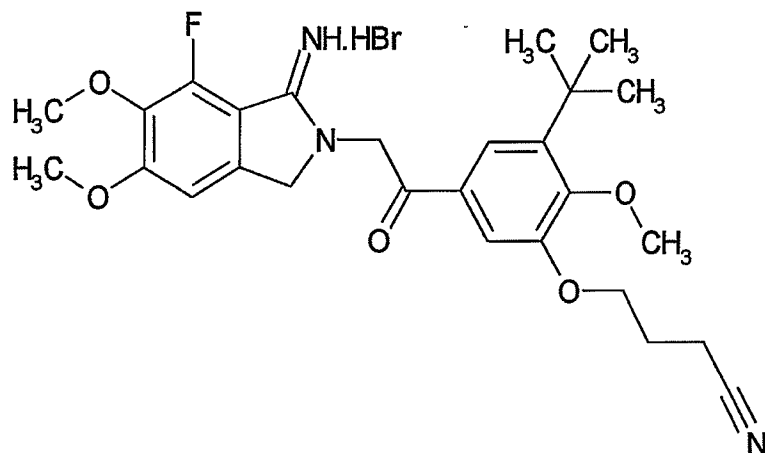
1. 37 (9H, s), 3. 87 (3H, s), 3. 89 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 83 (2H, s), 5. 34 (2H, s), 5. 51 (2



H, s), 7.37 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.70 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 9.37 (1H, brs).

#### 実施例 49

4-{3-第3ブチル-5-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチロニトリル;臭化水素酸塩

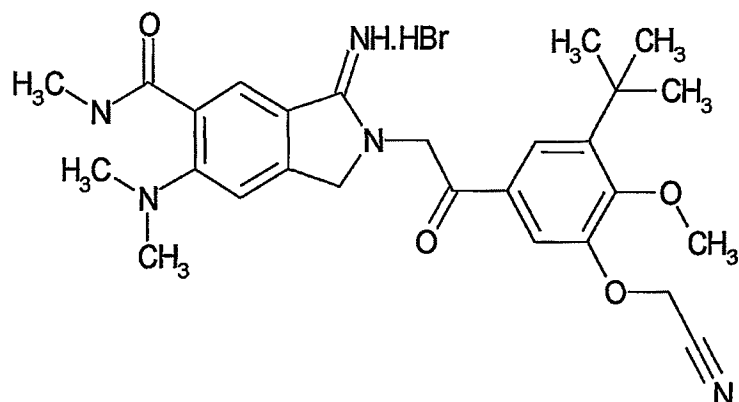


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.37 (9H, s), 2.07-2.16 (2H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.11-4.18 (2H, m), 4.82 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.37 (1H, s), 7.49-7.59 (2H, m), 9.00-9.17 (1H, brs), 9.27-9.40 (1H, m).

#### 実施例 50

2-[2-(3-第3ブチル-5-シアノメトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



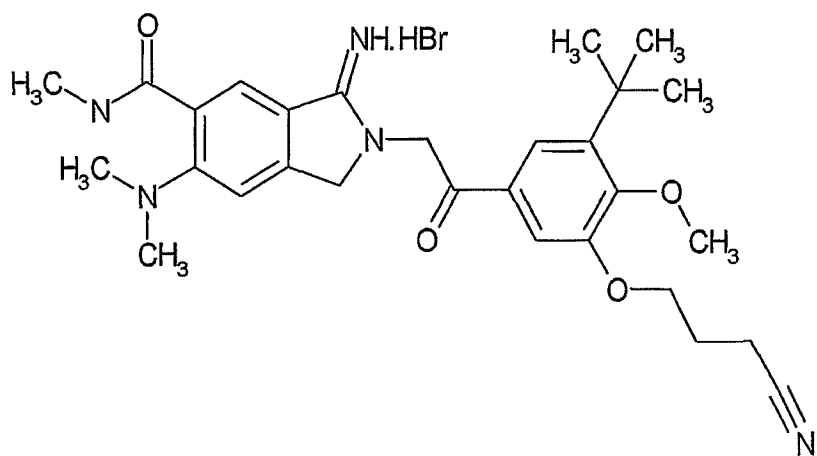
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 37 (9H, s), 2. 73-2. 82 (3H, m), 2. 91 (6H, s), 3. 89 (3H, s), 4. 78 (2H, s), 5. 33 (2H, s), 5. 46 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 65 (1H, s), 7. 69 (1H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 31-8. 46 (1H, m), 8. 97 (1H, brs), 9. 55 (1H, brs).

5

実施例 51

2-{2-[3-第3ブチル-5-(3-シアノ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキシノ-エチル}-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボニル酸メチルアミド;臭化水素酸塩



10

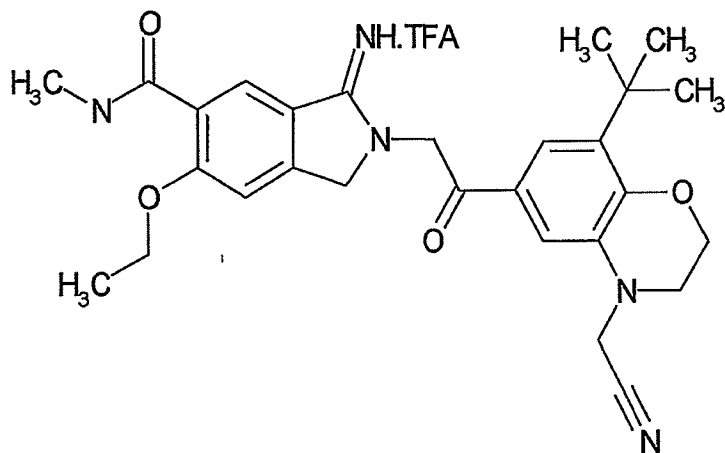
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 36 (9H, s), 2. 06-2. 17 (2H, m), 2. 71 (2H, t, J=7. 6Hz), 2. 77 (3H, d, J=4. 8Hz), 2. 91 (6H

, s), 3.89 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=6.0Hz), 4.74 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.33-8.41 (1H, m), 8.95 (1H, brs), 9.55 (1H, brs).

# 実施例 52

5 2-[2-(8-第 3 ブチル-4-シアノメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩



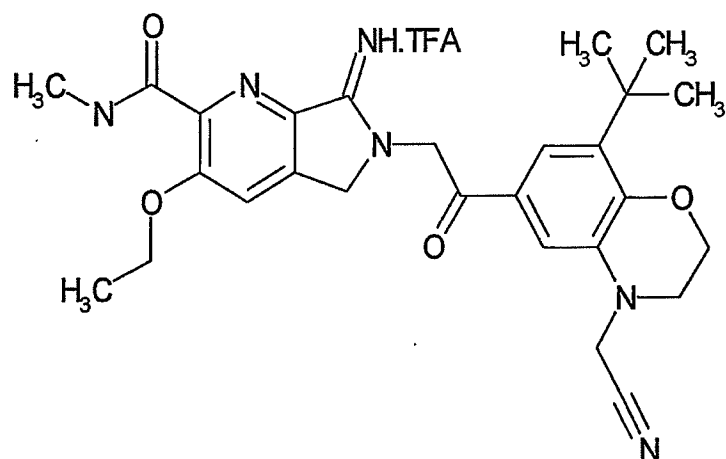
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

10 1.36-1.43 (12H, m), 2.82 (3H, d, J=5Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.40 (2H, m), 4.66 (2H, s), 4.85 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.42-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, s), 8.21 (1H, q, J=5Hz), 8.56 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 9.82 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 504.3 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 53

15 6-[2-(8-第 3 ブチル-4-シアノメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩



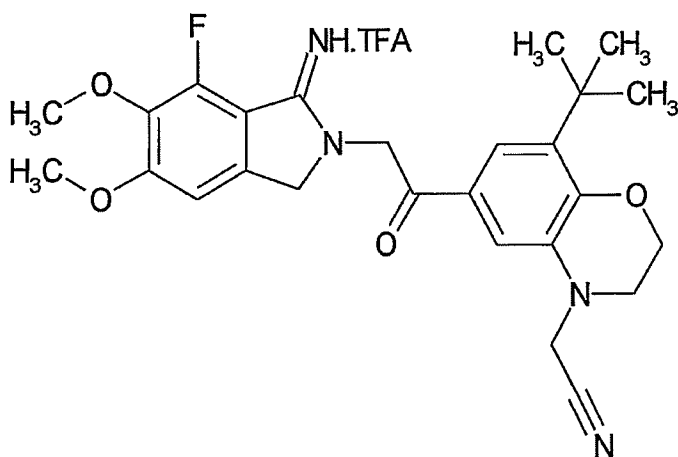
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 33-1. 38 (12H, s), 2. 78 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3. 30-3. 40 (2H, m), 4. 25 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 40 (2H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 89 (2H, s), 5. 49 (2H, s), 7. 40-7. 43 (2H, m), 7. 99 (1H, s), 8. 53 (1H, q,  $J=5\text{Hz}$ ), 9. 46 (1H, brs), 9. 93 (1H, brs).

MS:  $m/e$  (ESI) 505. 3 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 54

{8-第3 ブチル-6-[2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イン  
インドール-2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-  
アセトニトリル;トリフルオロ酢酸塩



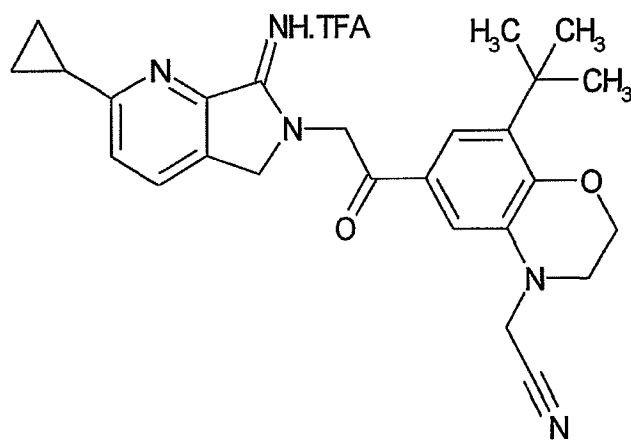
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 36 (9H, s), 3. 30-3. 40 (2H, m), 3. 87 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 40 (2H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 82 (2H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 36 (1H, s), 7. 40-7. 42 (2H, m), 9. 06 (1H, brs), 9. 35 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 481. 3 (MH<sup>+</sup>)

## 5 実施例 55

{8-第 3 ブチル-6-[2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-アセトニトリル;トリフルオロ酢酸塩



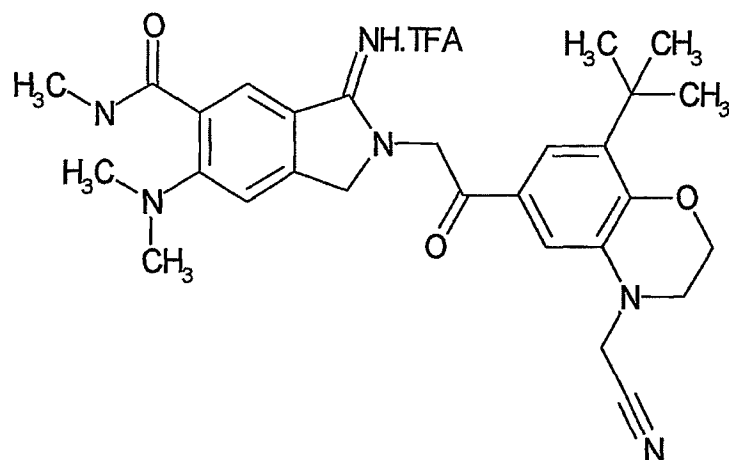
## 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 06-1. 11 (4H, m), 1. 36 (9H, s), 2. 32 (1H, m), 3. 30-3. 40 (2H, m), 4. 40 (2H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 5. 51 (2H, s), 7. 41-7. 44 (2H, m), 7. 72 (1H, d, J=8Hz), 8. 09 (1H, d, J=8Hz), 9. 52, (1H, brs), 9. 64 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 444. 3 (MH<sup>+</sup>)

## 15 実施例 56

2-[2-(8-第 3 ブチル-4-シアノメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩



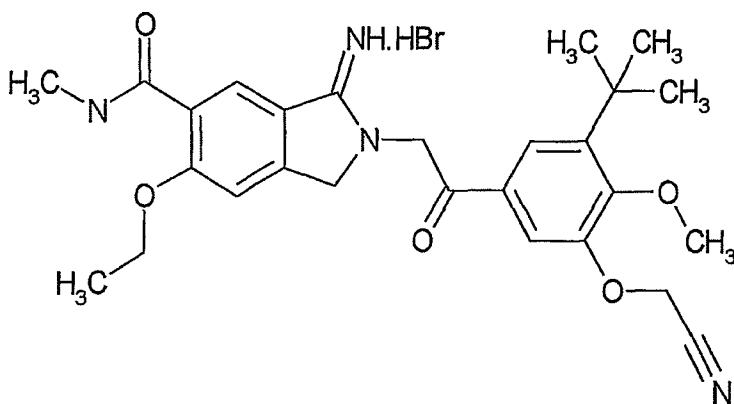
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.36 (9H, s), 2.77 (3H, d, J=4Hz), 2.91 (6H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.66 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.41-7.43 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.37 (1H, q, J=4Hz), 8.98 (1H, brs), 9.53 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 503.4 (MH<sup>+</sup>)

実施例 57

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-シアノメトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩

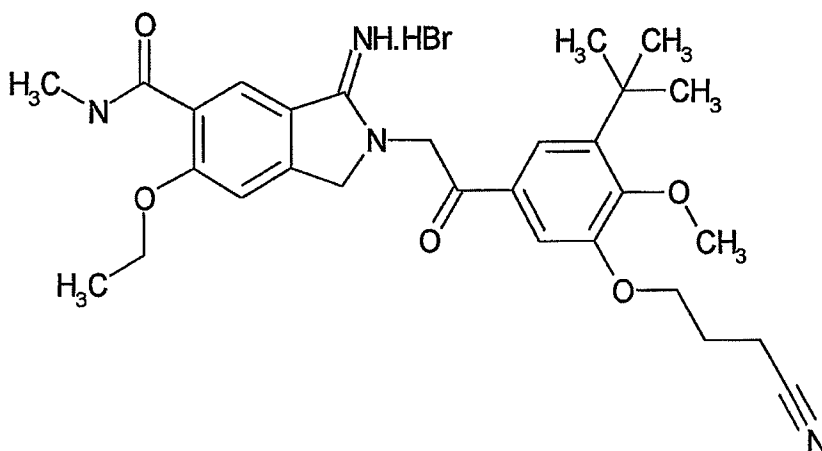


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 38 (9H, s), 1. 42 (3H, t, J=6. 8Hz), 2. 83 (3H, d, J=4. 8Hz), 3. 89 (3H, s), 4. 29 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 86 (2H, s), 5. 34 (2H, s), 5. 50 (2H, s), 7. 54 (1H, s), 7. 65 (1H, s), 7. 71 (1H, s), 8. 15-8. 30 (1H, m), 8. 56 (1H, s), 9. 14-9. 26 (1H, m), 9. 77-9. 93 (1H, m).

# 実施例 58

- 5 2-{2-[3-第 3 ブチル-5-(3-シアノ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキシノ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩

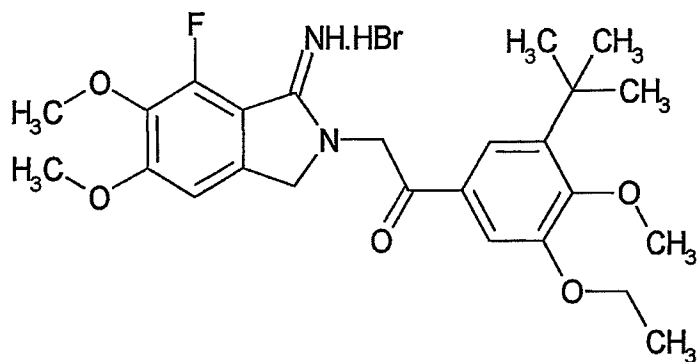


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

- 10 1. 36 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=6. 8Hz), 2. 06-2. 17 (2H, m), 2. 72 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 82 (3H, d, J=4. 8Hz), 3. 90 (3H, s), 4. 15 (2H, t, J=6. 0Hz), 4. 28 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 85 (2H, s), 5. 50 (2H, s), 7. 49-7. 62 (3H, m), 8. 15-8. 26 (1H, m), 8. 56 (1H, s), 9. 18 (1H, brs), 9. 85 (1H, brs).

# 実施例 59

- 15 1-(3-第 3 ブチル-5-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



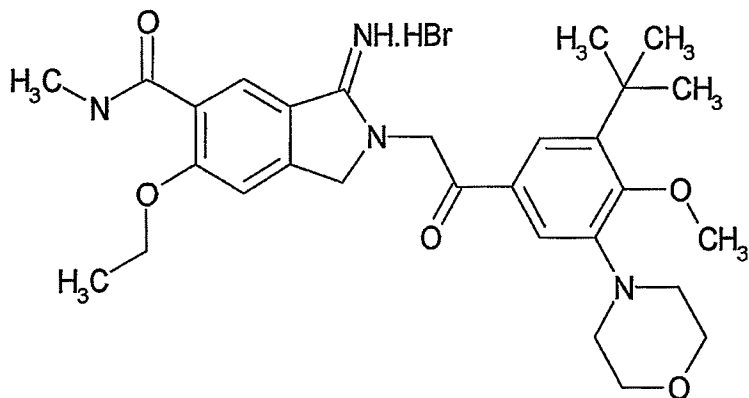
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 36 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=7. 0Hz), 3. 87 (3H, s), 3. 89 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 13 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 81 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 36 (1H, s), 7. 50 (1H, s), 7. 51 (1H, s), 9. 03 (1H, brs), 9. 30 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 459. 1 (MH<sup>+</sup>)

実施例 60

2-[2-(3-第 3 ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチル  
ルアミド;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 37 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=6. 8Hz), 2. 82 (3H, d, J=4. 0Hz), 2. 94-3. 04 (4H, m), 3. 70-3.

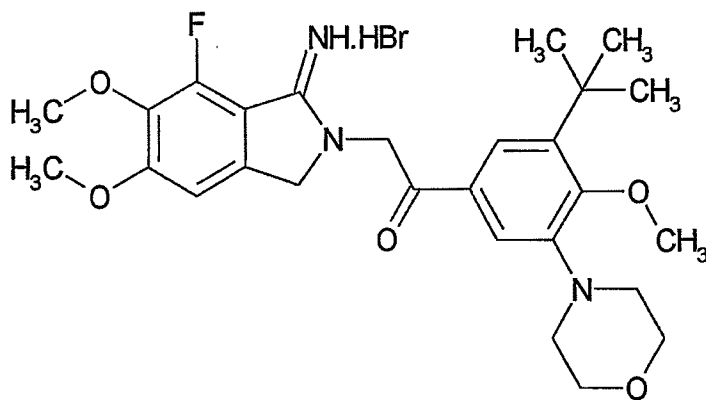


86 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=6.8Hz), 4.85 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.20 (1H, q, J=4.0Hz), 8.56 (1H, s), 9.16 (1H, brs), 9.84 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 524.2 (MH<sup>+</sup>)

## 5 実施例 61

1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

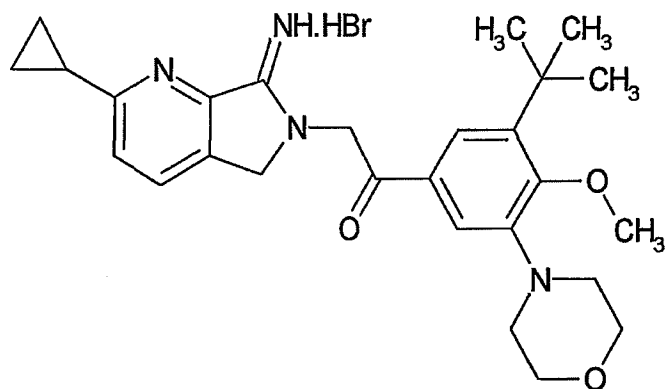


## 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.37 (9H, s), 2.95-3.05 (4H, m), 3.74-3.85 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.81 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s).

## 実施例 62

## 15 1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル)-2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



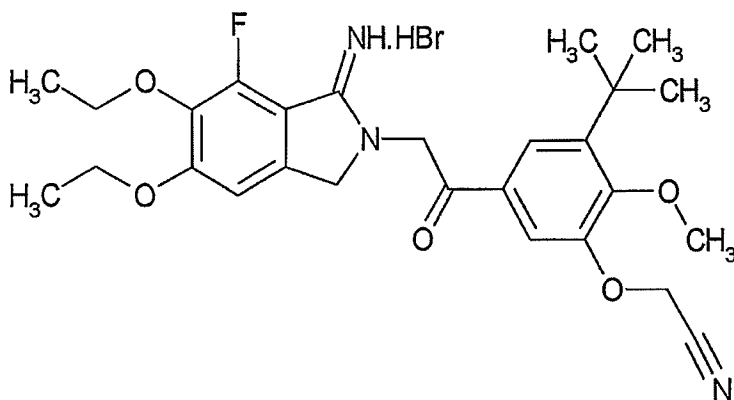
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 08-1. 15 (4H, m), 1. 37 (9H, s), 2. 28-2. 36 (1H, m), 2. 94-3. 06 (4H, m), 3. 75-3. 86 (4H, m), 3. 95 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 5. 56 (2H, s), 7. 50 (1H, s), 7. 61 (1H, s), 7. 72 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 10 (1H, d, J=8. 0Hz).

5

実施例 63

{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトニトリル;臭化水素酸塩



10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

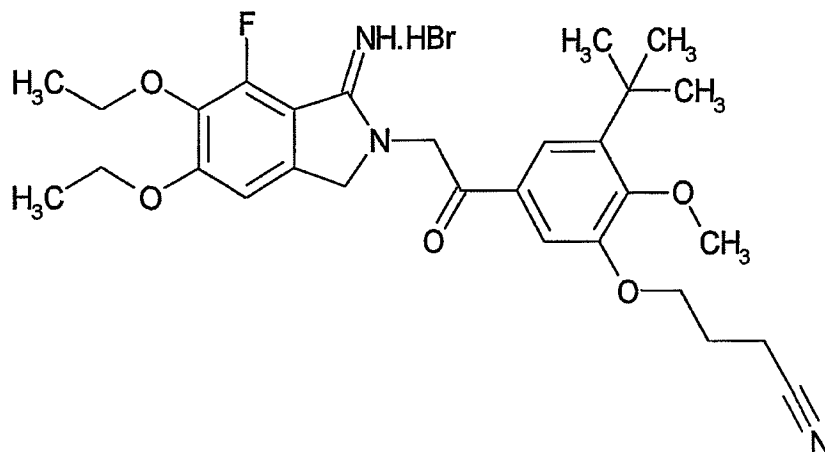
1. 29 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 39 (3H, t, J=6. 8Hz), 3. 89 (3H, s), 4. 11 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 21 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 81 (2H, s), 5. 33 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7.

64 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.00-9.10 (1H, m), 9.29-9.37 (1H, m).

# 実施例 64

4-{3-第 3 ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチロニトリル;臭

## 5 化水素酸塩



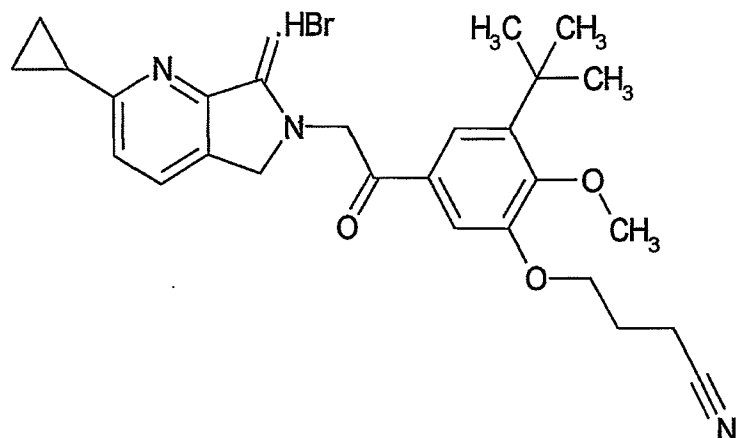
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1.29 (3H, t, J=6.8Hz), 1.36 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=6.8Hz), 2.07-2.17 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.2Hz), 3.90 (3H, s), 4.07-4.17 (4H, m), 4.21 (2H, q, J=6.8Hz), 4.79 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.54 (1H, s), 8.96-9.09 (1H, m), 9.23-9.36 (1H, m)

# 実施例 65

4-{3-第 3 ブチル-5-[2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチロニトリル;

## 15 臭化水素酸塩

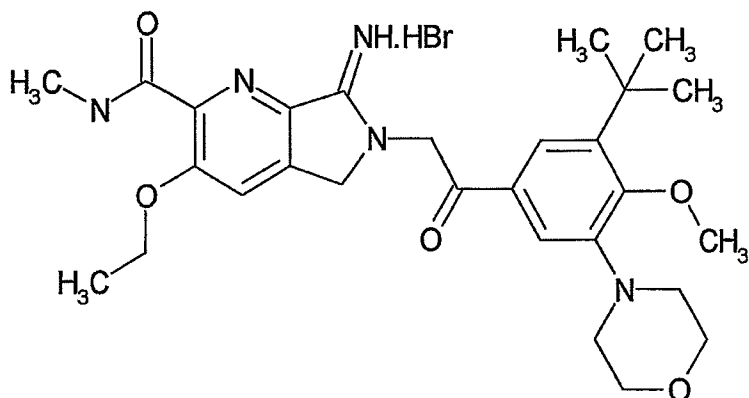


$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.05-1.18 (4H, m), 1.36 (9H, s), 2.07-2.18 (2H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 2.72 (2H, t,  $J=7$   
 .2Hz), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.83 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.55 (2H, brs), 7  
 5.72 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.04-9.55 (2H, m).

実施例 66

6-[2-(3-第 3 ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン  
酸メチルアミド;臭化水素酸塩

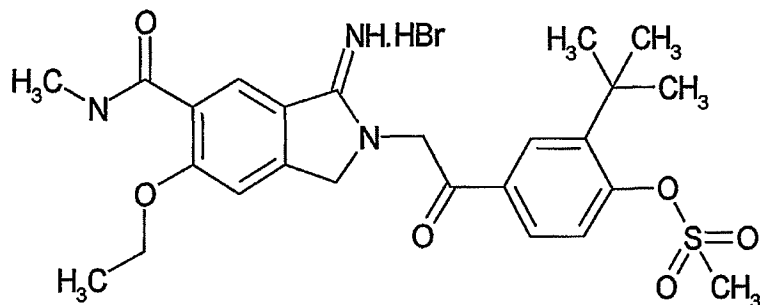


10

MS:  $m/e$  (ESI) 524.2 (MH $^+$ )

実施例 67

メタンスルホン酸 2-第 3 ブチル-4-[2-5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;  
臭化水素酸塩



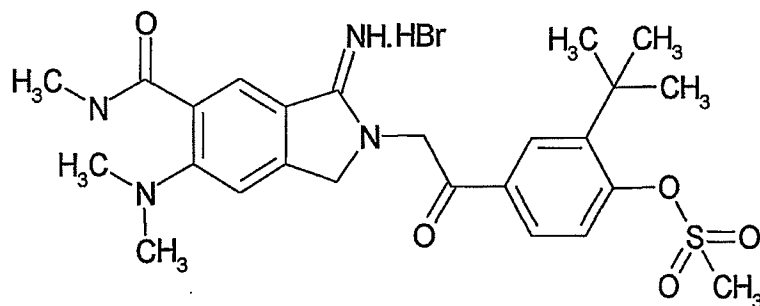
5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 40-1. 43 (12H, m), 2. 82 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3. 68 (3H, s), 4. 28 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4. 86 (2H, s), 5. 51 (2H, s), 7. 55 (1H, s), 7. 70 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 97-8. 00 (2H, m), 8. 19-8. 22 (1H, m), 8. 56 (1H, s), 9. 20 (1H, brs), 9. 86 (1H, brs).

MS:  $m/e$  (ESI) 502. 1 (MH $^+$ )

10 実施例 68

メタンスルホン酸 2-第 3 ブチル-4-[2-(5-ジメチルアミノ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;  
臭化水素酸塩



15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

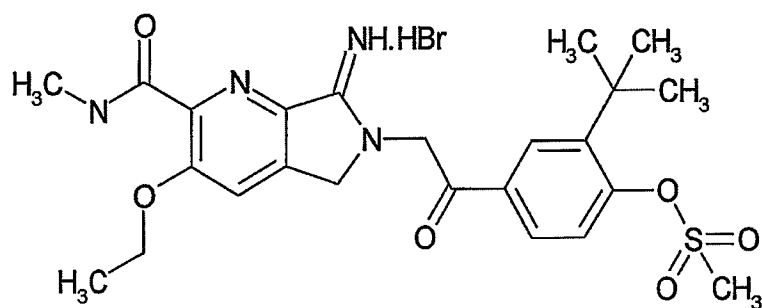
1. 40 (9H, s), 2. 77 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 2. 92 (6H, s), 3. 68 (3H, s), 4. 76 (2H, s), 5. 46 (2H, s)

), 7.15 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95-8.00 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.34-8.37 (1H, m), 8.96 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 501.1 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 69

- 5 メタンスルホン酸 2-第3ブチル-4-[2-(3-エトキシ-7-イミノ-2-メチルカルバモイル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩



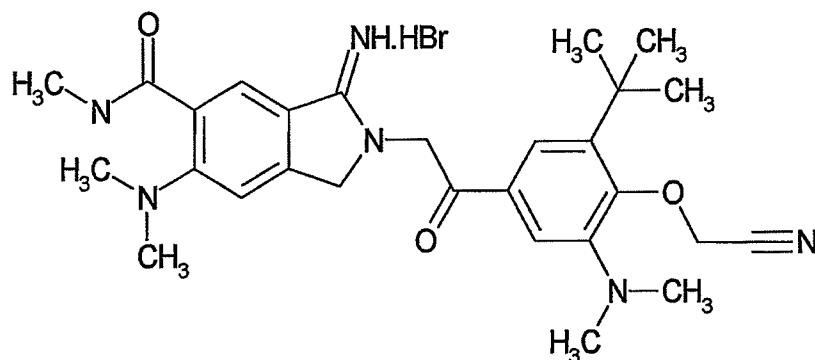
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

- 10 1.36 (3H, t, J=6.8Hz), 1.41 (9H, s), 2.77 (3H, d, J=4.4Hz), 3.68 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=6.8Hz), 4.90 (2H, s), 5.54 (2H, s), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95-8.00 (3H, m), 8.52 (1H, m), 9.44 (1H, brs), 9.99 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 503.1 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 70

- 15 2-[2-(3-第3ブチル-4-シアノメトキシ-5-ジメチルアミノ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



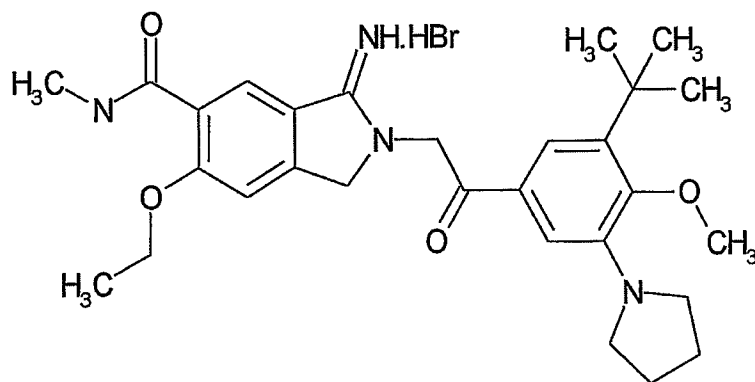
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 39 (9H, s), 2. 71 (6H, s), 2. 77 (3H, d, J=4. 4Hz), 2. 91 (6H, s), 4. 74 (2H, s), 5. 25 (2H, s), 5. 46 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 57 (1H, s), 7. 60 (1H, s), 8. 06 (1H, s), 8. 35 (1H, m), 8. 92 (1H, brs), 9. 53 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 505. 2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 71

2-[2-(3-第 3 ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸  
メチルアミド;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

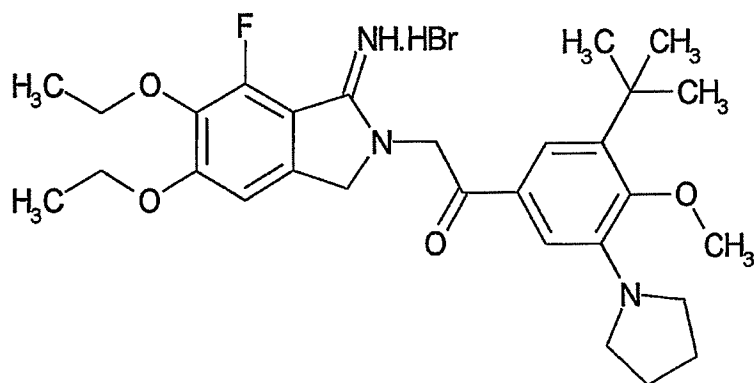
1. 38 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 91 (4H, brs), 2. 82 (3H, d, J=4. 0Hz), 3. 15 (4H, brs), 3. 64 (3H, s), 4. 27 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 83 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 35 (1H, s), 7. 43 (1

H, s), 7.53 (1H, s), 8.18–8.21 (1H, m), 8.55 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 507.2 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 72

5 1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

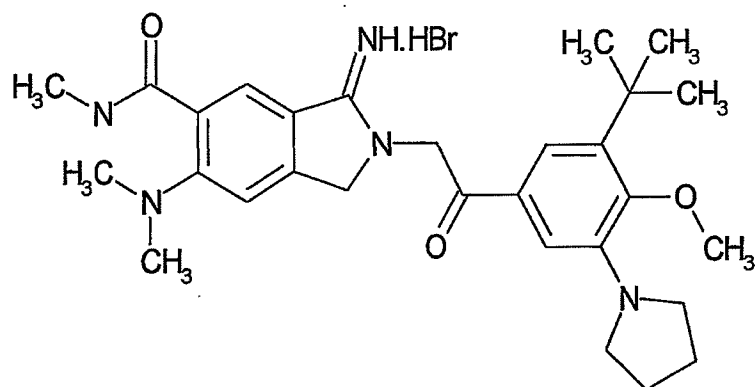
10 1.29 (3H, t, J=6.8Hz), 1.37 (9H, s), 1.39 (3H, t, J=6.8Hz), 1.91 (4H, brs), 3.15 (4H, brs), 3.64 (3H, s), 4.11 (2H, q, J=6.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.8Hz), 4.78 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.42 (1H, s), 9.01 (1H, brs), 9.23 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 512.2 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 73

15 2-[2-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-オキソエチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩





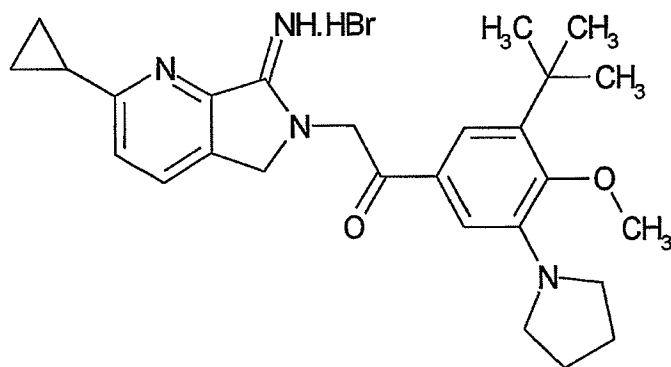
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 38 (9H, s), 1. 91 (4H, brs), 2. 78 (3H, d, J=4. 4Hz), 2. 91 (6H, s), 3. 15 (4H, brs), 3. 64 (3H, s), 4. 72 (2H, s), 5. 42 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 35 (1H, s), 7. 43 (1H, s), 8. 06 (1H, s), 8. 35-8. 38 (1H, m).

MS: m/e (ESI) 506. 3 (MH<sup>+</sup>)

実施例 74

1-(3-第3ブチル-4-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-(2-シクロプロピル-7-イミノ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

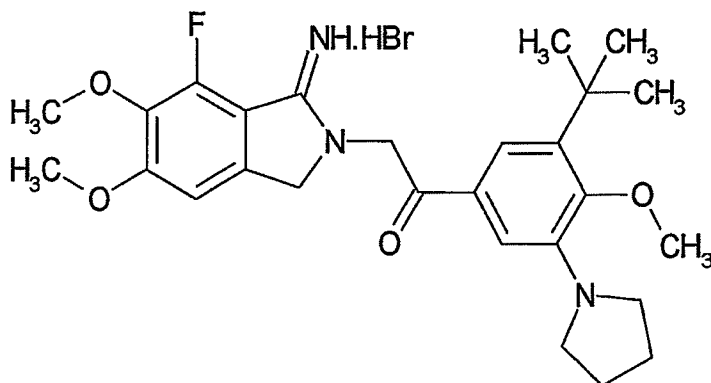
1. 08-1. 11 (4H, m), 1. 38 (9H, s), 1. 91 (4H, brs), 2. 29-2. 35 (1H, m), 3. 15 (4H, brs), 3. 65 (3H, s), 4. 81 (2H, s), 5. 56 (2H, s), 7. 36 (1H, s), 7. 44 (1H, s), 7. 72 (1H, d, J=8. 6Hz), 8

. 09 (1H, d, J=8. 6Hz), 9. 50 (1H, brs), 9. 62 (1H, brs).

実施例 75

1-(3-第 3 ブチル-4-メ トキシ-5-(ピロリジン-1-イル)-フェニル)-2-(7-フルオロ  
-1-イミノ-5, 6-ジメ トキシ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン; 臭

5 化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 38 (9H, s), 1. 91 (4H, brs), 3. 15 (4H, brs), 3. 65 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 80 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 35 (1H, s), 7. 36 (1H, s), 7. 43 (1H, s), 9. 02 (1H, brs), 9. 23 (1H, brs).

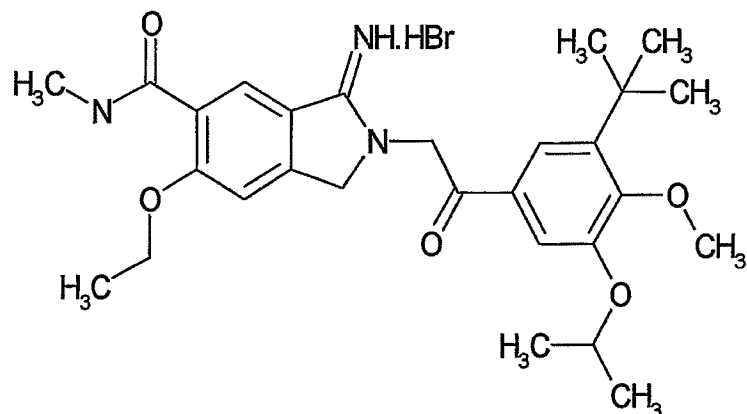
10

MS:m/e (ESI) 484. 2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 76

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-イソプロポキシ-4-メ トキシ-フェニル)-2-オキシ-エチ  
ル]-6-エトキシ-3-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチ

15 ルアミド; 臭化水素酸塩

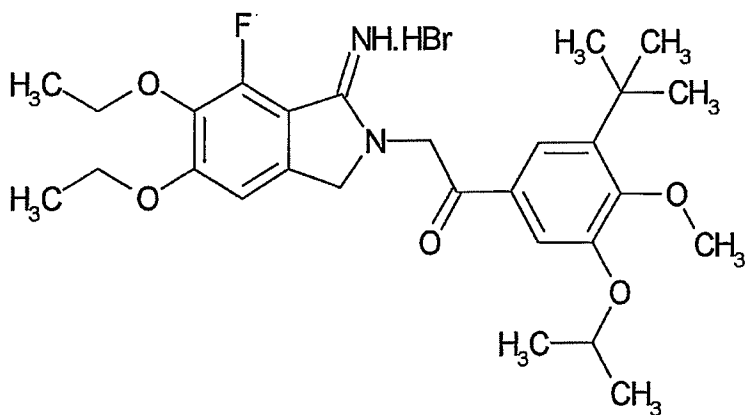


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 33 (6H, d, J=6. 4Hz), 1. 36 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=6. 8Hz), 2. 82 (3H, d, J=4. 4Hz), 3. 88 (3H, s), 4. 28 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 64-4. 77 (1H, m), 4. 85 (2H, s), 5. 49 (2H, s), 7. 51 (2H, s), 7. 54 (1H, s), 8. 14-8. 26 (1H, m), 8. 56 (1H, s), 9. 12-9. 21 (1H, m), 9. 79-9. 89 (1H, m)

#### 実施例 77

1-(3-第 3 ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

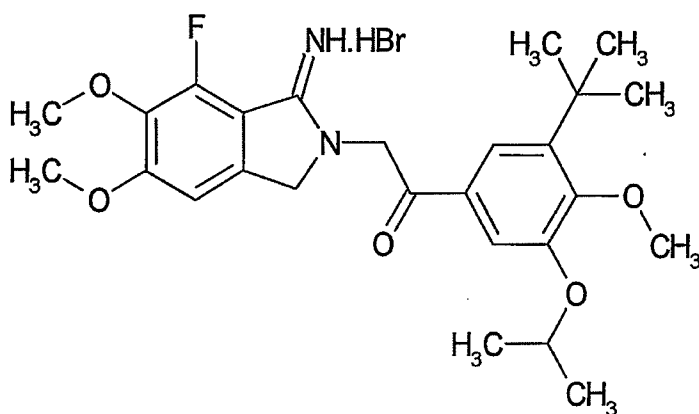


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 29 (3H, t, J=6.8Hz), 1. 33 (6H, d, J=6.0Hz), 1. 35 (9H, s), 1. 39 (3H, t, J=6.8Hz), 3. 88 (3H, s), 4. 11 (2H, q, J=6.8Hz), 4. 21 (2H, q, J=6.8Hz), 4. 64-4. 77 (1H, m), 4. 80 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 50 (2H, s), 9. 05 (1H, brs), 9. 29 (1H, brs).

#### 実施例 78

- 5 1-(3-第3ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

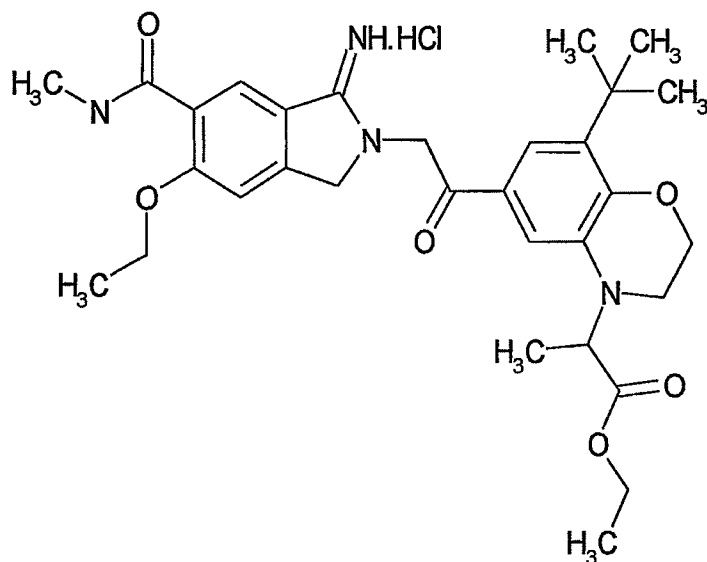


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

- 10 1. 33 (6H, d, J=5.6Hz), 1. 35 (9H, s), 3. 87 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 64-4. 76 (1H, m), 4. 81 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 36 (1H, s), 7. 50 (2H, s), 8. 99-9. 16 (1H, m), 9. 25-9. 40 (1H, m).

#### 実施例 79

- 15 2-{8-第3ブチル-6-[2-5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-プロパン酸 エチルエステル;塩酸塩

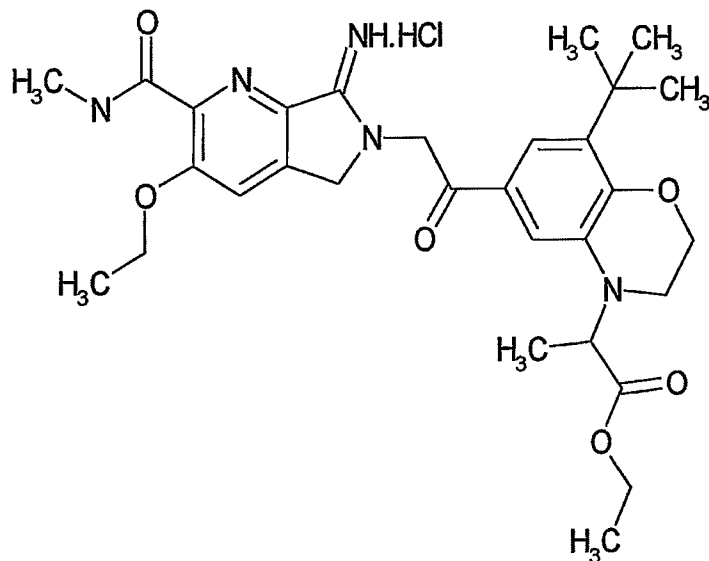


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 15 (3H, t, J=7Hz), 1. 30-1. 50 (15H, m), 2. 82 (3H, d, J=5Hz), 3. 30-3. 40 (2H, m), 4. 09 (2H, m), 4. 22-4. 36 (4H, m), 4. 71 (1H, q, J=6Hz), 4. 82 (2H, s), 5. 38 (1H, d, J=18Hz), 5. 48 (1H, d, J=18Hz), 7. 20 (1H, brs), 7. 28 (1H, brs), 7. 53 (1H, s), 8. 21 (1H, q, J=5Hz), 8. 55 (1H, s), 9. 21 (1H, brs), 9. 82 (1H, brs).

実施例 80

2-{8-第 3 プチル-6-[2-(3-エトキシ-7-イミノ-2-メチルカルバモイル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-プロパン酸 エチルエステル;塩酸塩



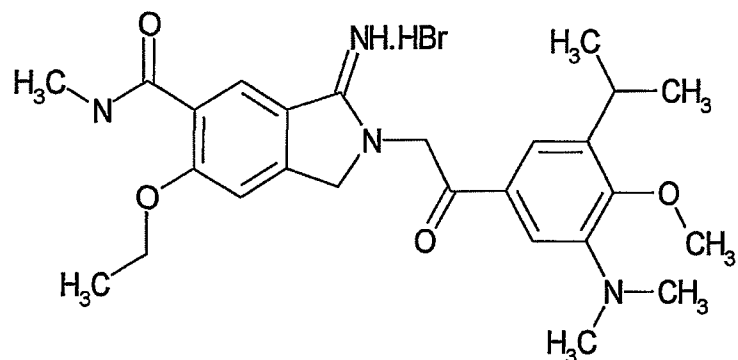
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 15 (3H, t, J=7Hz), 1. 32-1. 39 (12H, m), 1. 44 (3H, d, J=7Hz), 2. 33 (1H, m), 2. 77 (3H, d, J=5Hz), 3. 30-3. 40 (2H, m), 4. 09 (2H, m), 4. 20-4. 30 (4H, m), 4. 71 (1H, q, J=7Hz), 4. 86 (2H, s), 4. 82 (2H, s), 5. 43 (1H, d, J=18Hz), 5. 52 (1H, d, J=18Hz), 7. 20 (1H, d, J=2Hz), 7. 27 (1H, d, J=2Hz), 7. 98 (1H, s), 8. 55 (1H, q, J=5Hz), 9. 47 (1H, brs), 9. 92 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 566. 2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 81

- 2-[2-(3-ジメチルアミノ-5-イソプロピル-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド; 臭化水素酸塩

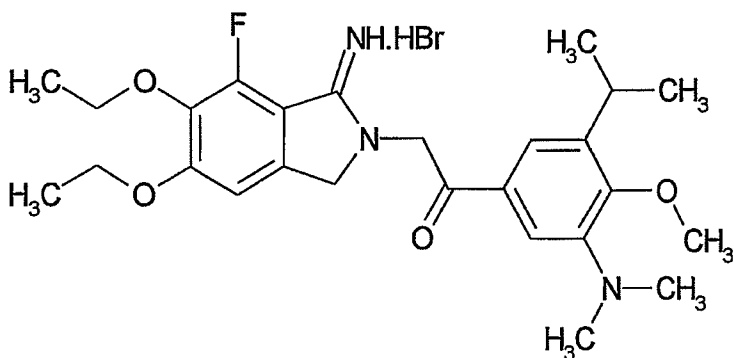


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 20 (6H, d, J=7.2 Hz), 1. 41 (3H, t, J=6.8 Hz), 2. 78 (6H, s), 2. 81 (3H, d, J=4.4 Hz), 3. 77 (3H, s), 4. 28 (2H, q, J=6.8 Hz), 4. 84 (2H, s), 5. 49 (2H, s), 7. 36 (1H, s), 7. 51 (1H, s), 7. 54 (1H, s), 8. 20 (1H, q, J=4.4 Hz), 8. 56 (1H, s), 9. 17 (1H, brs), 9. 84 (1H, brs).

実施例 82

2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-1-(3-ジメチルアミノ-5-イソプロピル-4-メトキシフェニル)-エタノン; 臭化水素酸塩

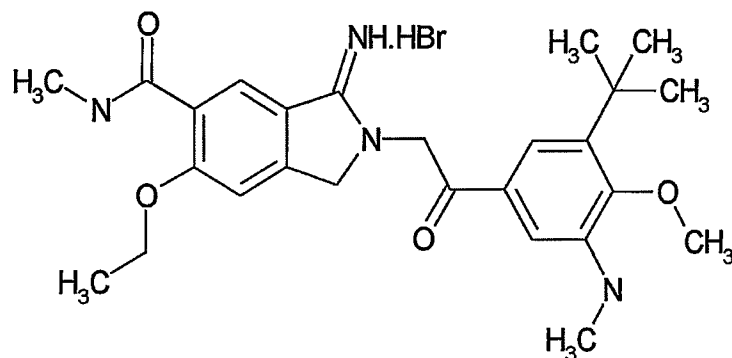


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 20 (6H, d, J=6.8 Hz), 1. 29 (3H, t, J=6.8 Hz), 1. 39 (3H, t, J=6.8 Hz), 2. 78 (6H, s), 3. 76 (3H, s), 4. 11 (2H, q, J=6.8 Hz), 4. 22 (2H, q, J=6.8 Hz), 4. 79 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 7. 34-7. 36 (2H, m), 7. 52 (1H, s).

## 実施例 83

2-[2-(3-第 3 ブチル-4-メトキシ-5-メチルアミノ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 37 (9H, s), 1. 41 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2. 76 (3H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 2. 82 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3. 72 (3H, s), 4. 28 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 84 (2H, s), 5. 47 (2H, s), 5. 51 (1H, q,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7. 05 (1H, s), 7. 24 (1H, s), 7. 54 (1H, s), 8. 21 (1H, q,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8. 55 (1H, s), 9. 17 (1H, brs), 9. 82 (1H, brs).

10

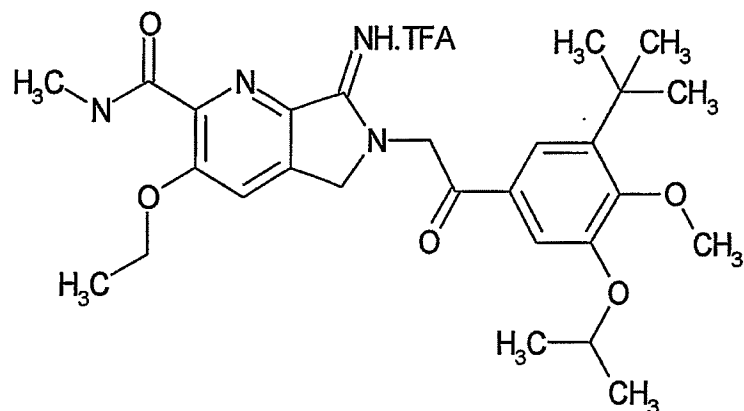
MS:  $m/e$  (ESI) 467. 3 (MH $^+$ )

## 実施例 84

6-[2-(3-第 3 ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩

15



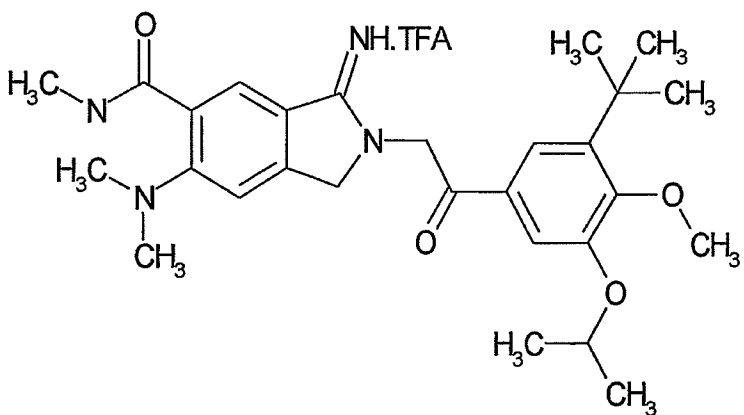


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 26-1. 43 (18H, m), 2. 77 (3H, d, J=4. 8Hz), 3. 88 (3H, s), 4. 24 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 64-4. 77 (1H, m), 4. 88 (2H, s), 5. 52 (2H, s), 7. 50 (2H, s), 7. 99 (1H, s), 8. 47-8. 58 (1H, m), 9. 34-9. 46 (1H, m), 9. 90-10. 03 (1H, m).

実施例 85

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩



10

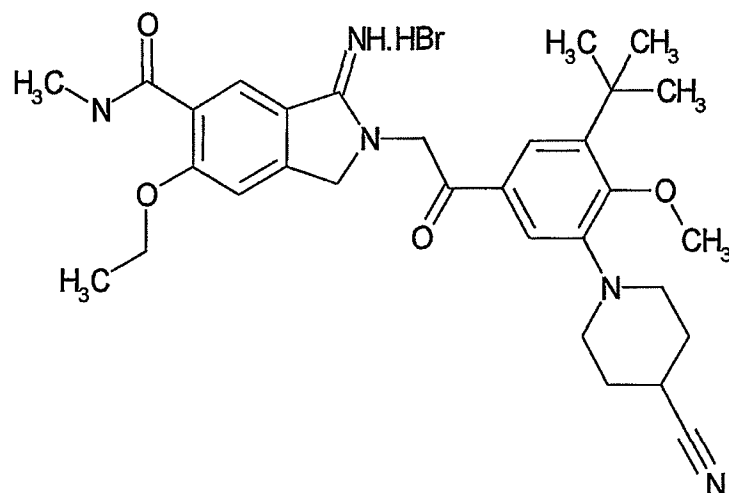
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 33 (6H, d, J=6. 0Hz), 1. 35 (9H, s), 2. 77 (3H, d, J=4. 4Hz), 2. 91 (6H, s), 3. 88 (3H, s), 4

. 63-4. 80 (3H, m), 5. 44 (2H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 50 (2H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 31-8. 43 (1H, m), 8. 88-8. 99 (1H, m), 9. 46-9. 60 (1H, m).

# 実施例 86

5 2-[2-[3-第 3 ブチル-5-(4-シアノ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



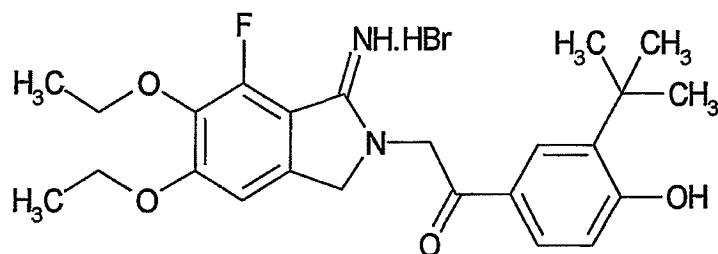
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

10 1. 36 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 88-2. 13 (4H, m), 2. 82 (3H, d, J=4. 4Hz), 2. 86-2. 98 (2H, m), 3. 02-3. 18 (3H, m), 3. 93 (3H, s), 4. 28 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 84 (2H, s), 5. 49 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=1. 6Hz), 7. 54 (1H, s), 7. 61 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 14-8. 26 (1H, m), 8. 56 (1H, s), 9. 10-9. 18 (1H, m), 9. 81-9. 88 (1H, m).

MS:m/e (ESI) 546. 2 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 87

15 1-(3-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



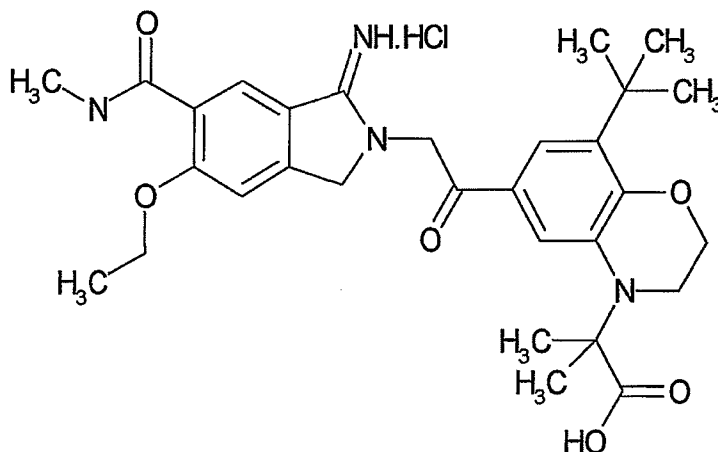
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 29 (3H, t, J=6.8Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 40 (3H, t, J=6.8Hz), 4. 11 (2H, q, J=6.8Hz), 4. 21 (2H, q, J=6.8Hz), 4. 78 (2H, s), 5. 40 (2H, s), 6. 95 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 32 (1H, s), 7. 75 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 80 (1H, s), 9. 00 (1H, brs), 9. 30 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 429. 1 (MH<sup>+</sup>)

実施例 88

- 2-{8-第3 プチル-6-[2-5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-2-メチル-プロパン酸;塩酸塩



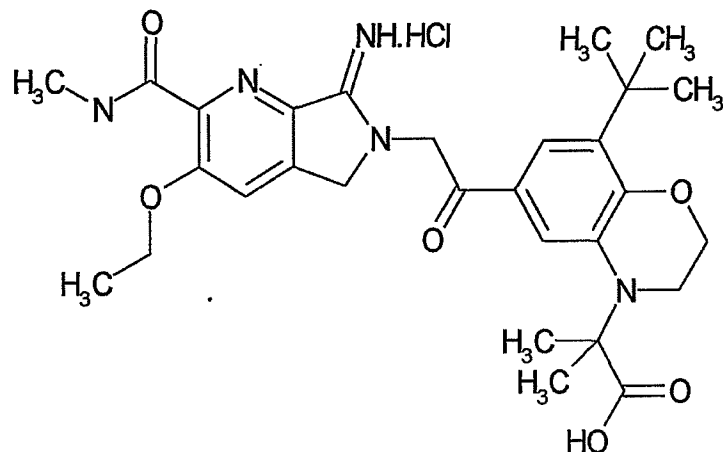
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 36 (9H, s), 1. 38 (3H, t, J=7Hz), 1. 48 (6H, s), 2. 82 (3H, d, J=5Hz), 3. 30-3. 40 (2H, m), 4. 22-4. 40 (4H, m), 4. 82 (2H, s), 5. 40 (2H, s), 7. 08 (1H, brs), 7. 30 (1H, brs), 7. 52 (1H, s), 8. 21 (1H, q, J=5Hz), 8. 55 (1H, s), 9. 22 (1H, brs), 9. 83 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 551. 2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 89

2-{8-第 3 ブチル-6-[2-(3-エトキシ-7-イミノ-2-メチルカルバモイル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アセチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル}-2-メチル-プロパン酸;塩酸塩

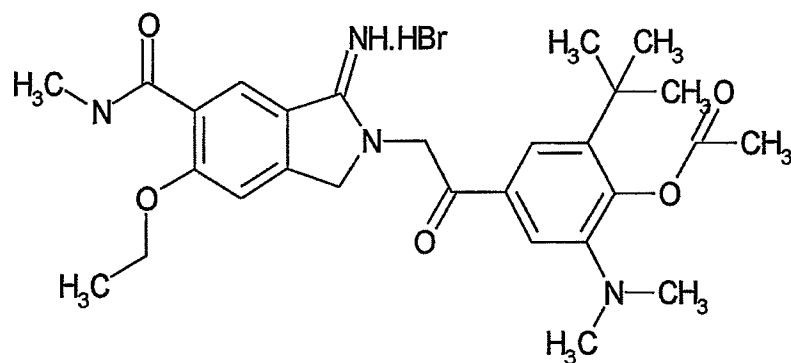


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 30-1. 40 (12H, m), 1. 48 (6H, s), 2. 77 (3H, d, J=5Hz), 3. 30-3. 40 (2H, m), 4. 22-4. 33 (4 H, m), 4. 85 (2H, s), 5. 43 (2H, s), 7. 08 (1H, brs), 7. 29 (1H, brs), 7. 98 (1H, s), 8. 54 (1H, q, J=5Hz), 9. 45 (1H, brs), 9. 91 (1H, brs).

実施例 90

酢酸 2-第 3 ブチル-6-ジメチルアミノ-4-[2-(5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩



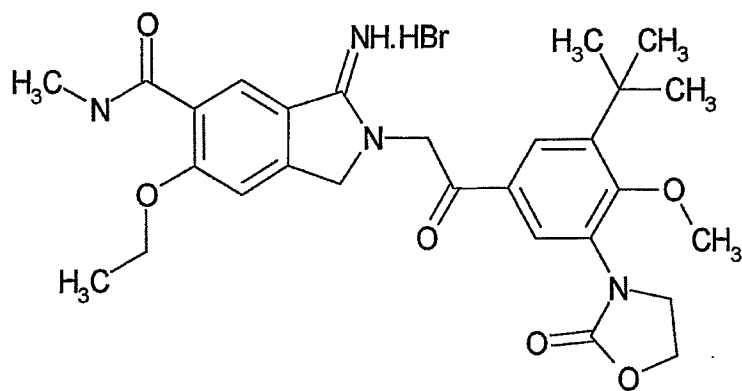
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 33 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 33 (3H, s), 2. 65 (6H, s), 2. 82 (3H, d, J=4. 8Hz), 4. 27 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 85 (2H, s), 5. 51 (2H, s), 7. 54 (1H, s), 7. 58 (1H, s), 7. 66 (1H, s), 8. 19-8. 21 (1H, m), 8. 55 (1H, s), 9. 17 (1H, brs), 9. 84 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 509. 2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 91

2-{2-[3-第 3 ブチル-4-メトキシ-5-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



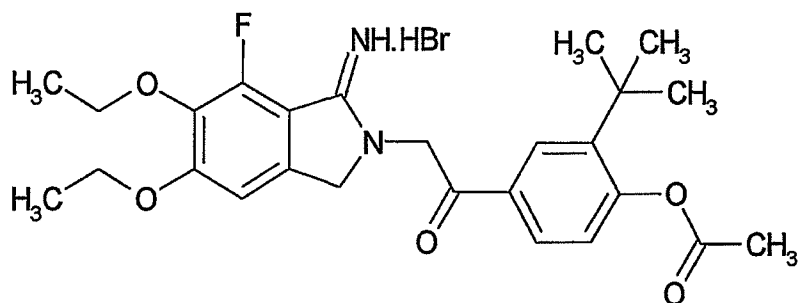
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 38 (9H, s) 1. 41 (3H, t, J=6. 8Hz) 2. 82 (3H, d, J=4. 4Hz) 3. 82 (3H, s), 3. 93 (2H, t, J=7. 6 Hz), 4. 28 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 54 (2H, t, J=7. 6Hz), 4. 85 (2H, s), 5. 46 (2H, s) 7. 54 (1H, s

), 7.83 (1H, d, J=2.0Hz), 7.99 (1H, d, J=2.0Hz), 8.20 (1H, q, J=4.4Hz), 8.56 (1H, s).

# 実施例 92

酢酸 2-第 3 ブチル-4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩



5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

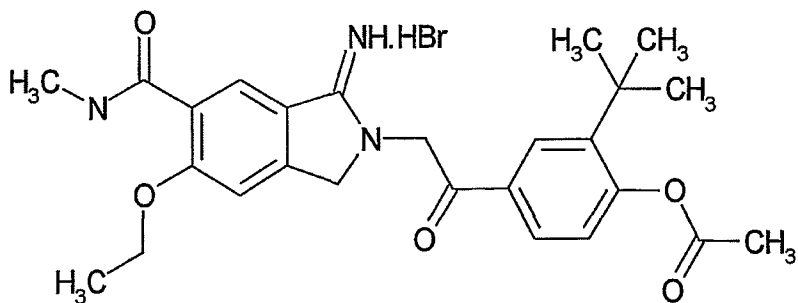
1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.34 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 2.37 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.81 (2H, s), 5.49 (2H, s), 7.31-7.34 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.96 (1H, s), 9.02 (1H, brs), 9.30 (1H, brs).

10

MS:m/e (ESI) 471.1 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 93

酢酸 2-第 3 ブチル-4-[2-(5-エトキシ-1-イミノ-6-メチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-フェニル エステル;臭化水素酸塩



15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

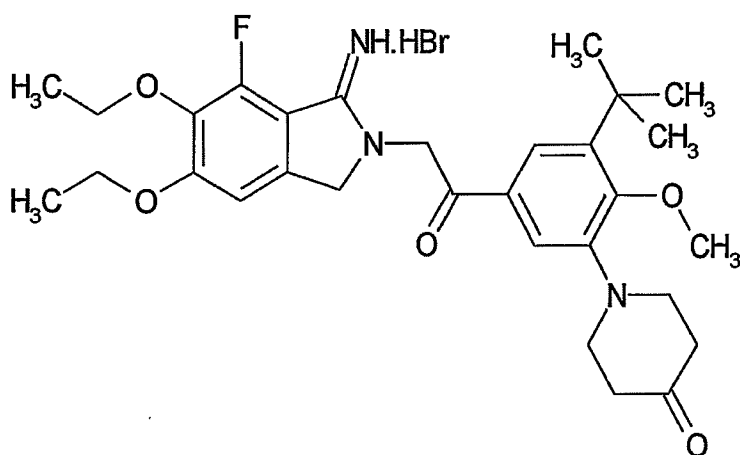
1.35 (9H, s), 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 2.37 (3H, s), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 4.28 (2H, q, J=

7.0Hz), 4.86(2H, s), 5.50(2H, s), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 8.19-8.21(1H, m), 8.56(1H, s), 9.20(1H, brs), 9.82(1H, brs).

MS:m/e (ESI) 466. 2 (MH+)

### 实施例 94

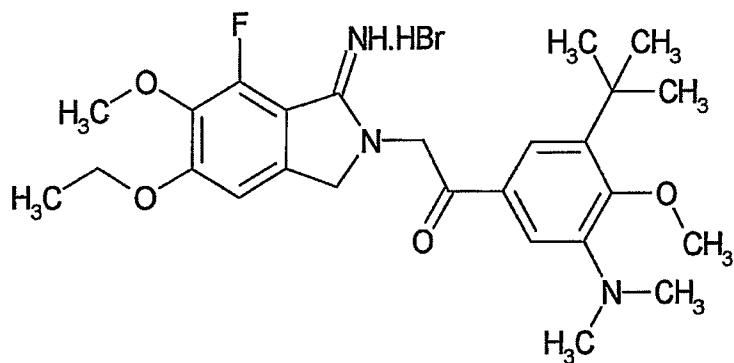
- 5 1-{3-第3ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペリジン-4-オン;臭化水素酸塩

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

- 10 1. 29 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 38 (9H, s), 1. 39 (3H, t, J=6. 8Hz), 2. 48-2. 62 (4H, m), 3. 28-3. 45 (4H, m), 4. 02 (3H, s), 4. 11 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 20 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 79 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 33 (2H, s), 7. 56 (2H, s), 7. 62 (2H, s).

### 实施例 95

- 15 1-(3-第3ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)-2-(5-エトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;  
臭化水素酸塩



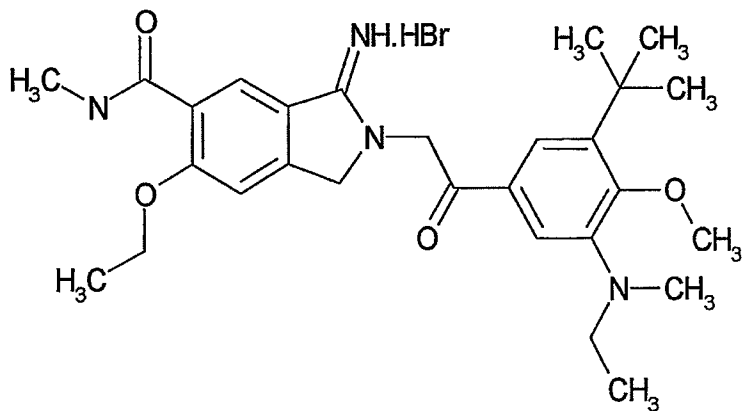
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 37 (9H, s), 1. 40 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 75 (6H, s), 3. 82 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 4. 20 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 78 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 45 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 53 (1H, d, J=2. 0Hz).

MS:m/e (ESI) 472. 2 (MH<sup>+</sup>)

実施例 96

2-{2-[3-第 3 ブチル-5-(エチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-6-エトキシ-3-イミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 01 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 41 (3H, t, J=7. 0Hz), 2. 74 (3H, s), 2. 82 (3H, d, J=

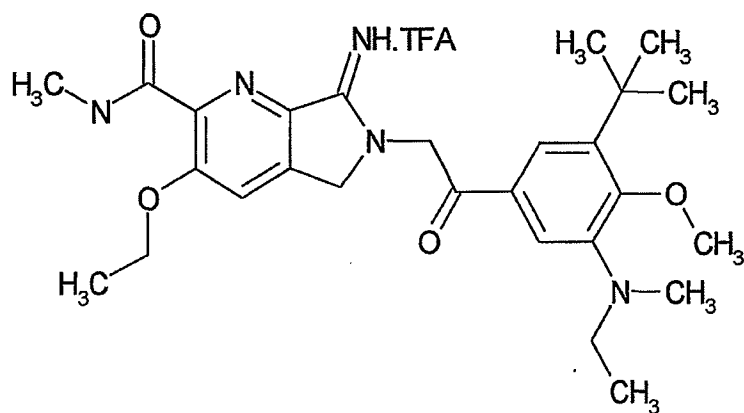


4. 8Hz), 3. 13 (2H, q, J=7. 0Hz), 3. 83 (3H, s), 4. 28 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 84 (2H, s), 5. 49 (2H, s), 7. 48 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 54-7. 55 (2H, m), 8. 21 (1H, q, J=4. 8Hz), 8. 55 (1H, s), 9. 14 (1H, brs), 9. 81 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 495. 2 (MH<sup>+</sup>)

## 5 実施例 97

6-{2-[3-第 3 ブチル-5-(エチル-メチル-アミノ)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩



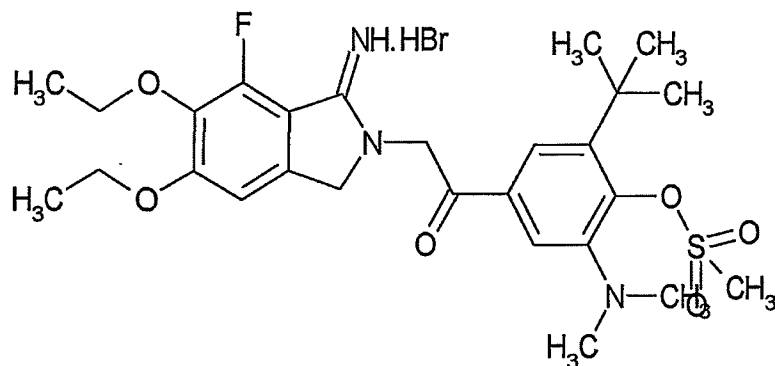
## 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 01 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 34-1. 37 (12H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 78 (3H, d, J=4. 8Hz), 3. 13 (2H, q, J=7. 0Hz), 3. 83 (3H, s), 4. 24 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 87 (2H, s), 5. 52 (2H, s), 7. 47 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 54 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 53 (1H, q, J=4. 8Hz), 9. 40 (1H, brs), 9. 92 (1H, brs).

## 15 MS:m/e (ESI) 496. 2 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 98

メタン磺フオン酸 2-第 3 ブチル-4-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-6-ジメチルアミノ-フェニル エステル;臭化水素酸塩



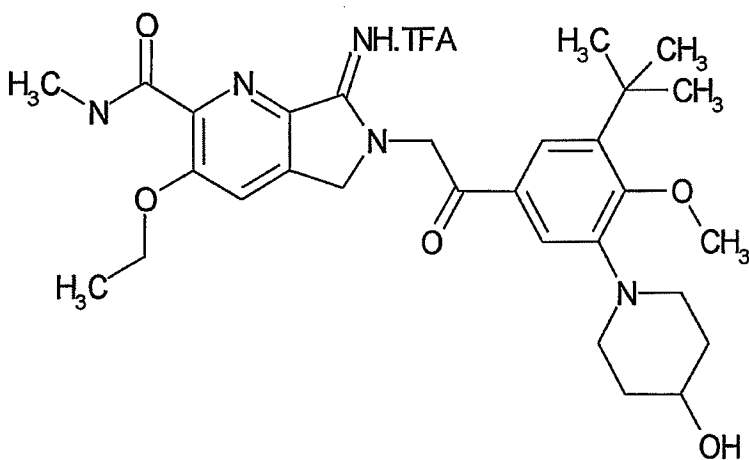
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 29 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1. 40 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1. 44 (9H, s), 2. 67 (6H, s), 3. 73 (3H, s), 4. 12 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4. 80 (2H, s), 5. 51 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 67 (1H, s), 7. 75 (1H, s).

MS:  $m/e$  (ESI) 550. 1 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 99

6-{2-[3-第 3 ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-オキソ-エチル}-3-エトキシ-7-イミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド; トリフルオロ酢酸塩



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

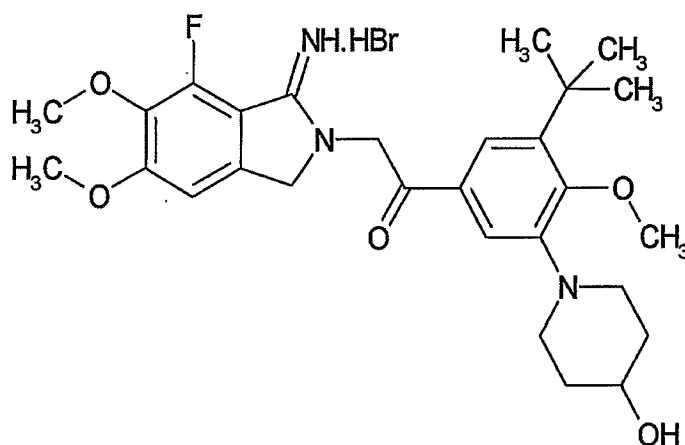
1. 26-1. 50 (12H, m), 1. 50-1. 68 (2H, m), 1. 84-2. 03 (2H, m), 2. 64-2. 86 (5H, m), 3. 12-3.

6.8 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=6.8Hz), 4.87 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.44-7.70 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.41-8.63 (1H, m), 9.37 (1H, brs), 9.94 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 538.3 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 100

- 5 1-[3-第 3 ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(7-フルオロ-1-イミノ-5,6-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

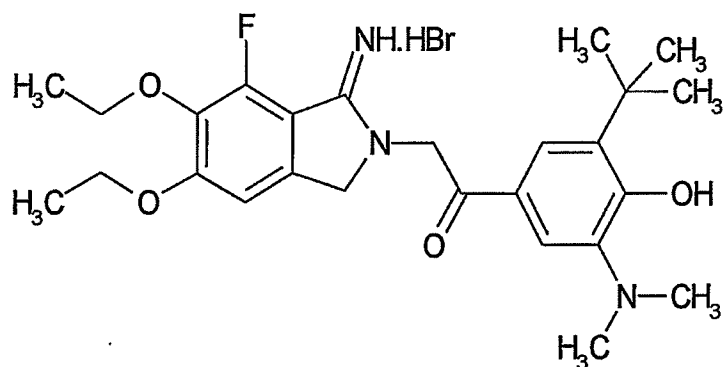


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

- 10 1.36 (9H, s), 1.54-1.70 (2H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.19-3.50 (2H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.73 (1H, d, J=4.0Hz), 4.80 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.99-9.40 (2H, m).

#### 実施例 101

- 15 1-(3-第 3 ブチル-5-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



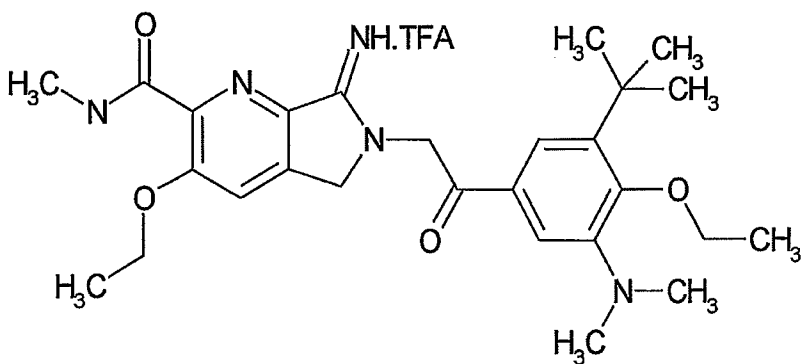
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1. 29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1. 38-1. 41 (12H, m), 2. 61 (6H, s), 4. 11 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 78 (2H, s), 5. 44 (2H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 63 (1H, s), 7. 68 (1H, s), 9. 01 (1H, brs), 9. 26 (1H, brs).

MS:  $m/e$  (ESI) 472. 2 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 102

6-[2-(3-第 3 ブチル-5 ジメチルアミノ-4-エトキシフェニル)-2-オキソ-エチル]-3-エトキシ-7-イミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;トリフルオロ酢酸塩



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

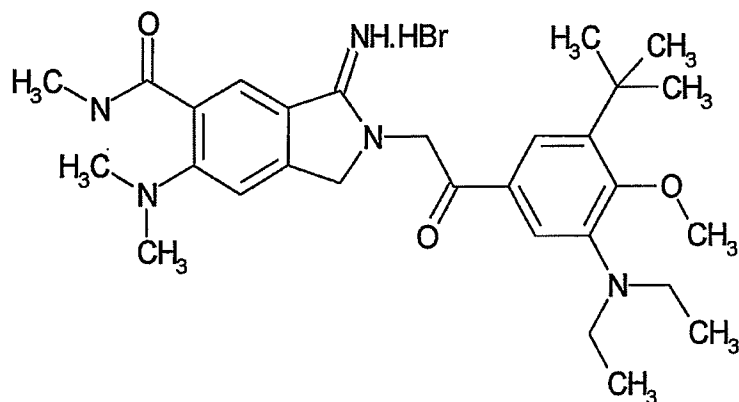
1. 34-1. 39 (15H, m), 2. 75 (6H, s), 2. 78 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4. 13 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 24 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 87 (2H, s), 5. 52 (2H, s), 7. 45 (1H, s), 7. 55 (1H, s), 7. 99 (1H, s), 8. 53

(1H, q, J=4.6Hz), 8.55 (1H, s), 9.39 (1H, brs), 9.92 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 496.2 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 103

5 2-[2-(3-第 3 ブチル-5-ジメチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-6-ジメチルアミノ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



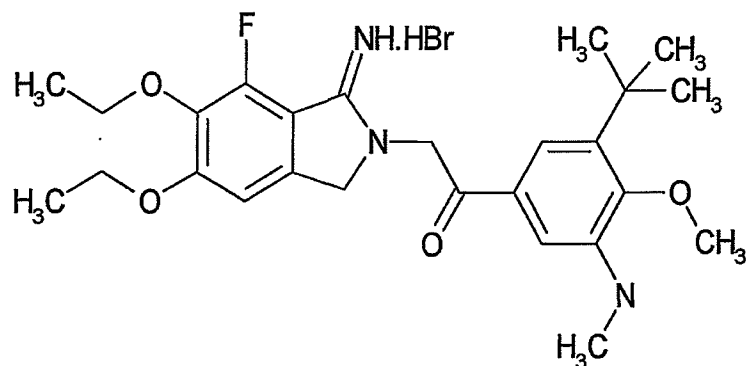
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.98 (6H, t, J=7.0Hz), 1.37 (9H, s), 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 2.92 (6H, s), 3.16 (4H, q, J=7.0Hz), 3.85 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.44 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 7.55 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.07 (1H, s), 8.37 (1H, q, J=4.8Hz), 8.92 (1H, brs), 9.53 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 508.2 (MH<sup>+</sup>)

# 実施例 104

15 1-(3-第 3 ブチル-4-メトキシ-5-メチルアミノ-フェニル)-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



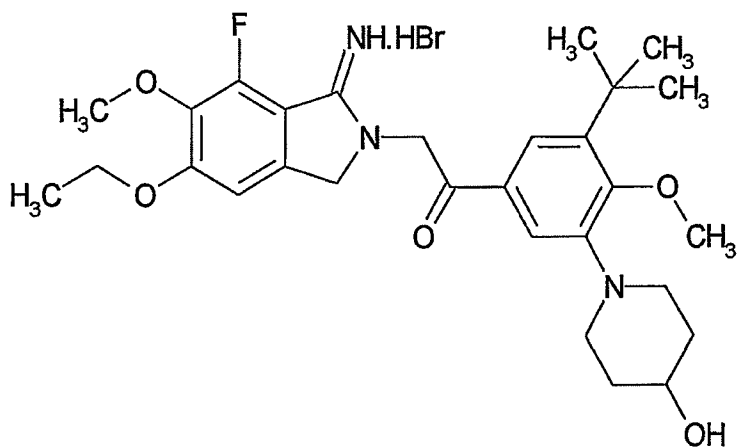
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 29 (3H, t, J=7.0Hz), 1. 37 (9H, s), 1. 40 (3H, t, J=7.0Hz), 2. 76 (3H, d, J=5.2Hz), 3. 72 (3H, s), 4. 11 (2H, q, J=7.0Hz), 4. 21 (2H, q, J=7.0Hz), 4. 79 (2H, s), 5. 46 (2H, s), 5. 50 (1H, q, J=5.2Hz), 7. 04 (1H, s), 7. 23 (1H, s), 7. 33 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 472. 1 (MH<sup>+</sup>)

実施例 105

1-[3-第 3 ブチル-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5-エトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

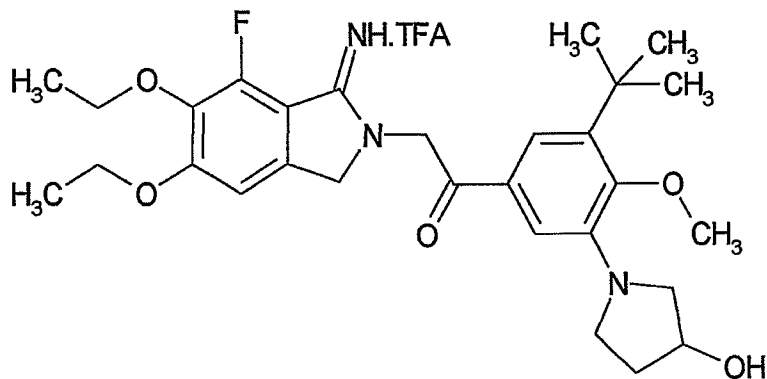
1. 36 (9H, s), 1. 40 (3H, t, J=6.8Hz), 1. 54-1. 68 (2H, m), 1. 83-1. 96 (2H, m), 2. 64-2. 78 (

2H, m), 3. 21-3. 48 (2H, m), 3. 58-3. 69 (1H, m), 3. 87 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 4. 22 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 73 (1H, d, J=4. 0Hz), 4. 79 (2H, s), 5. 48 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 51 (1H, s), 7. 56 (1H, s), 9. 00-9. 12 (1H, m), 9. 20-9. 34 (1H, m).

MS:m/e (ESI) 528. 2 (MH<sup>+</sup>)

## 5 実施例 106

1-[3-第 3 ブチル-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン;トリフルオロ酢酸塩

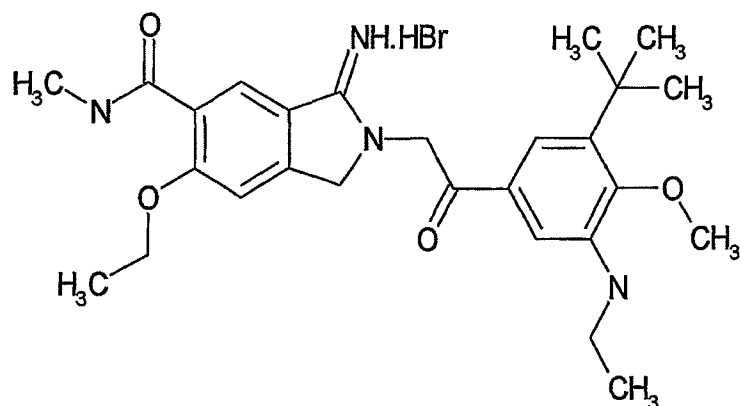


## 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 40 (9H, s), 1. 79-1. 92 (1H, m), 1. 98-2. 12 (1H, m), 2. 90-2. 99 (1H, m), 3. 08-3. 18 (1H, m), 3. 20-3. 60 (2H, m), 3. 65 (3H, s), 3. 89 (3H, s), 3. 97 (3H, s), 4. 30-4. 43 (1H, m), 4. 81 (2H, s), 5. 50 (2H, s), 7. 34 (1H, s), 7. 39 (1H, s), 7. 43 (1H, s), 9. 08 (1H, brs), 9. 31 (1H, brs).

## 15 実施例 107

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-エチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルアミド;臭化水素酸塩



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

1. 20 (3H, t, J=7.0Hz), 1.37 (9H, s), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 2.82 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12  
 -3.17 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 4.83 (2H, s), 5.29 (1H, t, J=6.0Hz),  
 5.46 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.21 (1H, q, J=4.8Hz), 8.55 (1H, s)  
 ), 9.18 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 481.3 (MH<sup>+</sup>)

実施例 108

2-[2-(3-第 3 ブチル-5-エチルアミノ-4-メトキシ-フェニル)-2-オキシ-エチ  
 ル]-6-エトキシ-3-イミノ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチ  
 ルアミド;臭化水素酸塩

